

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. K. Fries

***Einfluss des vaginalen Geburtsversuchs auf die
Kurzzeitmortalität und neurologische Kurz-
zeitmorbidity von Frühgeborenen***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Julia Dette

aus Saalfeld/Saale

2015

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Friese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jutta Engel, Prof. Dr. Matthias Korell

Mitbetreuer durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Kahlert

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2015

Für meine Eltern, meine Schwester und Kai Dette

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	8
1.1	DEFINITION DER FRÜHGEBURT	8
1.2	INZIDENZEN DER FRÜHGEBURT	10
1.3	RISIKOFAKTOREN DER FRÜHGEBURT	10
1.3.1	PHYSIOLOGIE DER GEBURT	10
1.3.2	MATERNALE URSACHEN ALS AUSLÖSER DER FRÜHGEBURT	12
1.3.2.1	Infektion	12
1.3.2.2	Plazentationsstörung	14
1.3.2.3	Andere maternale Ursachen	15
1.3.3	FETALE URSACHEN ALS AUSLÖSER DER FRÜHGEBURT	16
1.4	GEBURTSHILFLICHES MANAGEMENT DER DROHENDEN FRÜHGEBURT	17
1.5	FOLGEN DER FRÜHGEBURT	19
1.5.1	MORTALITÄT	19
1.5.2	MORBIDITÄT	21
1.5.2.1	Neurologie	21
1.5.2.2	Atemnotsyndrom	22
1.5.2.3	Infektion und andere Folgen	23
1.6	ENTBINDUNGSMODUS BEI FRÜHGEBURT	25
1.7	GESELLSCHAFTSPOLITISCHE BEDEUTUNG DER FRÜHGEBURT	27
2	FRAGESTELLUNG	28
3	PATIENTEN UND METHODEN	29
3.1	DAS PATIENTENKOLLEKTIV	29
3.2	METHODIK	29
3.2.1	DIE UNTERSUCHTEN PARAMETER	29
3.2.1.1	Maternale Parameter	30
3.2.1.2	Neonatologische Parameter	31
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	34

4	ERGEBNISSE	36
4.1	PRÄPARTALE PARAMETER	36
4.1.1	MATERNALES ALTER	39
4.1.2	GRAVIDITÄT UND PARITÄT	41
4.1.3	ANZAHL DER KINDER UND MEHRLINGSGRAVIDITÄTEN	42
4.1.4	GESTATIONSALTER (GA) BEI GEBURT	41
4.1.5	GESCHLECHTERVERTEILUNG	42
4.1.6	KINDSLAGE	43
4.1.7	FRÜHGEBURTSGRÜNDE	44
4.1.8	VORZEITIGER BLASENSPRUNG (PROM) UND LATENZZEIT	46
4.1.9	INTRAUTERINE INFEKTION	48
4.1.10	ANTENATALE LUNGENREIFEINDUKTION	49
4.2	GEBURTSMODI	52
4.2.1	VAGINALE ENTBINDUNG	53
4.2.2	SECTIO CAESAREA	55
4.2.3	VAGINALER GEBURTSVERSUCH (VGv)	57
4.2.4	TATSÄCHLICHER GEBURTSMODUS BEI VAGINALEM GEBURTSVERSUCH (VGv)	58
4.3	UNIVARIATE ANALYSE PRÄPARTALER PARAMETERN IN ABHÄNGIGKEIT VON VAGINALEM GEBURTSVERSUCH UND GESTATIONSALTER	60
4.3.1	PARITÄT	61
4.3.2	MEHRLINGSGRAVIDITÄT	62
4.3.3	GESCHLECHT	60
4.3.4	KINDSLAGE	63
4.3.5	FRÜHGEBURTSGRÜNDE	64
4.3.6	VORZEITIGER BLASENSPRUNG (PROM)	67
4.3.7	INTRAUTERINE INFEKTION	68
4.3.8	ANTENATALE LUNGENREIFEINDUKTION	69
4.4	NEONATOLOGISCHE PARAMETER	71
4.4.1	GEBURTSGEWICHT	71
4.4.2	WACHSTUMSRETARDIERUNG	72
4.4.3	NABELSCHNUR PH-WERT	73
4.4.4	BASE EXCESS (BE)	74
4.4.5	5-MINUTEN-APGAR-SCORE	75
4.4.6	FEHLBILDUNG	76
4.4.7	CRIB-SCORE	77
4.4.8	PERI-/POSTPARTALE MORTALITÄT	78

4.4.9 NEUROLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN	79
4.4.10 INTRAVENTRIKULÄRE HIRNBLUTUNG (IVH)	80
4.4.11 PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE (PVL)	81
4.5 UNIVARIATE ANALYSE DES NEONATOLOGISCHEN OUTCOMES IN ABHÄNGIGKEIT VON VAGINALEM GEBURTSVERSUCH (VGV) UND GESTATIONSALTER (GA)	83
4.5.1 NABELSCHNUR-PH-WERT	83
4.5.2 BASE EXCESS	84
4.5.3 5-MIN-APGAR-SCORE	85
4.5.4 NEUROLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN	85
4.5.5 INTRAVENTRIKULÄRE HIRNBLUTUNG (IVH)	86
4.5.6 PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE (PVL)	88
4.5.7 PERI-/POSTPARTALE MORTALITÄT	89
4.6 MULTIPLE LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSEN ZU NEONATOLOGISCHER KURZZEITMORTALITÄT UND -MORBIDITÄT	92
4.6.1 PARITÄT	93
4.6.2 MEHRLINGSGRAVIDITÄT	92
4.6.3 GESTATIONSALTER (GA)	94
4.6.4 GESCHLECHT	92
4.6.5 KINDSLAGE	94
4.6.6 FRÜHGEBURTSGRÜNDE	94
4.6.7 VORZEITIGER BLASENSPRUNG (PROM)	95
4.6.8 PLAZENTAHISTOLOGIE	95
4.6.9 ANTENATALE LUNGENREIFEINDUKTION	95
4.6.10 WACHSTUMSRETARDIERUNG	96
4.6.11 FEHLBILDUNG	96
4.6.12 VAGINALER GEBURTSVERSUCH (VGV)	96
5 DISKUSSION	102
5.1 PROSPEKTIV-RANDOMISIERTE STUDIEN ZUM THEMA GEBURTSMODUS BEI FRÜHGEBORENEN	103
5.2 GROßE RETROSPEKTIVE STUDIEN	105
5.2.1 STUDIEN MIT ZIELGRÖßE MORTALITÄT	105
5.2.2 STUDIEN MIT ZIELGRÖßE NEUROLOGISCHE MORBIDITÄT	107
5.3 KLEINE RETROSPEKTIVE STUDIEN	109

5.4 DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE IM VERGLEICH ZUR INTERNATIONALEN	
LITERATUR	110
5.4.1 ZIELGRÖßE PERINATALE MORTALITÄT	110
5.4.2 ZIELGRÖßE NEUROLOGISCHE KURZZEITMORBIDITÄT	115
5.4.3 METHODENKRITIK	122
5.4.4 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	123
6 ZUSAMMENFASSUNG	125
7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	127
8 ANHANG	129
9 LITERATURVERZEICHNIS	130

1 Einleitung

Die Frühgeburt ist derzeit eine der bedeutendsten Herausforderungen in der Geburtshilfe mit vielfältigen medizinischen, emotionalen und ökonomischen Folgen. 2010 betrug die Inzidenz 11,1 % aller weltweiten Lebendgeburten mit durchschnittlichen Raten von 6,2 % in Europa und 12,3 % in den USA (1, 2). Sie ist in den USA mit ca. einem Drittel der Kindersterblichkeit assoziiert (1).

Naheliegender stellt sich die Frage, welche Möglichkeiten der Geburtshelfer hat, um die Prognose des Frühgeborenen zu beeinflussen. Eine wesentliche Rolle könnte hierbei die Entscheidung über den Geburtsmodus spielen, d. h. ob der Fetus vaginal oder per Sectio entbunden werden soll.

Um bei diesem wichtigen Thema dem behandelnden Geburtshelfer eine Entscheidungshilfe zu geben, beschäftigte sich die vorliegende Arbeit nicht wie viele andere internationale Studien mit der Unterscheidung zwischen vaginaler Geburt und Sectio, sondern mit der Fragestellung: Welchen Einfluss hat ein vaginaler Geburtsversuch (vGV) auf das Frühgeborene?

Analysiert wurden Daten der Kinder, die zwischen den Jahren 2000 und 2007 im Perinatalzentrum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern, Klinikum der Universität München, vor 37 0 SSW geboren wurden. Dabei sollte dargestellt werden, welche präpartalen Faktoren die Prognose des Kindes beeinflussen, insbesondere inwieweit sich ein vaginaler Geburtsversuch auf die Kurzzeitmortalität und neurologische Kurzzeitmorbidity des Frühgeborenen auswirkt.

1.1 Definition der Frühgeburt

Von der WHO wird die Frühgeburt als Partus vor vollendeter 37. SSW bzw. vor dem 259. Tag nach der letzten Menstruation definiert (3). Als Geburt im Allgemeinen wird die Entbindung von einem toten Kind über 500 g Geburtsgewicht oder von einem lebenden Kind ohne Berücksichtigung des Geburtsgewichts oder des Gestationsalters definiert (4).

Verschiedene Grade der Frühgeburt lassen sich wie folgt einteilen (5):

Nach Gestationsalter (GA):

- Late preterm infants: GA zwischen 34 0 SSW und 36 6 SSW
- Very preterm infants: GA unter 32 0 SSW
- Extremely preterm infants: GA unter 28 0 SSW

Die Einteilung nach Gestationsalter wurde in dieser Arbeit verwendet.

Nach Geburtsgewicht (GG):

- Low birth weight (LBW) GG unter 2500 g
- Very low birth weight (VLBW) GG unter 1500 g
- Extremely low birth weight (ELBW) GG unter 1000 g

Tab. 1: Gegenüberstellung Gestationsalter – Geburtsgewicht bei amerikanischen Lebendgeburten zwischen 24 0 und 37 0 SSW; modifiziert nach Alexander (6)

<u>Gestationsalter in vollendeten SSW</u>	<u>Geburtsgewicht in Gramm, 50. Perzentile</u>
24	674
25	779
26	899
27	1035
28	1196
29	1394
30	1637
31	1918
32	2203
33	2458
34	2667
35	2831
36	2974
37	3117

1.2 Inzidenzen der Frühgeburt

Im Jahr 2008 wurden in den USA ca. 12,3 % Frühgeburten verzeichnet, 21 % mehr als noch 1990 (1, 7). In Deutschland betrug 2011 die Rate an Kindern, die vor 37 0 SSW geboren wurden, ca. 9 % und liegt damit im europäischen Vergleich an höchster Stelle (8, 9). Am stärksten zugenommen hat dabei die Zahl der extremen Frühgeborenen vor 28 0 SSW (10). Hauptgrund für den Anstieg der Frühgeburtenrate ist die Zunahme von Mehrlingschwangerschaften als Folge der In-vitro-Fertilisation (IVF) (11). Kinder einer Mehrlingschwangerschaft sind stärker gefährdet, unter 37 0 SSW geboren zu werden; die Hälfte aller Zwillingsgeburten sowie über 90 % aller Drillingsgeburten kommen frühzeitig (< 37 0 SSW) zur Welt (7). Aber auch der Anstieg des mütterlichen Alters bei Schwangerschaft, die Zunahme maternaler Erkrankungen wie Gestationsdiabetes und Gestosen, Änderungen im geburtshilflichen Management sowie eine ständige Verbesserung der neonatologischen Intensivmedizin tragen zum Anstieg der Frühgeburtenrate bei (12-14).

1.3 Risikofaktoren der Frühgeburt

Viele schwangerschaftsassozierte Risiken und Notfälle erhöhen die Gefahr für eine Frühgeburt erheblich. Einerseits stehen als zwei große Ursachengruppen die maternalen und fetalen Indikationen gegenüber. Andererseits wird zwischen der vorzeitig medizinisch indizierten Schwangerschaftsbeendigung, die etwa 30 bis 40 % ausmacht, und der spontanen Frühgeburt (60 bis 70 % der Frühgeburten), die durch vorzeitige Wehentätigkeit oder vorzeitigen Blasensprung ausgelöst wird, unterschieden (15).

1.3.1 Physiologie der Geburt

Die Ursachen des Geburtsbeginns sind weitestgehend ungeklärt; verschiedene Hypothesen werden diskutiert. Durch Störung des Gleichgewichts von humoralen und hormonellen Faktoren, die für die Aufrechterhaltung des uterinen Ruhezustandes während der Schwangerschaft zuständig sind, kann sowohl eine termingerechte Geburt als auch vorzeitige Wehen

oder ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM= preterm premature rupture of membranes) ausgelöst werden. Je nach zu Grunde liegender Pathologie können verschiedene zelluläre Reaktionen zu einer Kette von biochemischen Reaktionen führen, die wiederum regelmäßige Kontraktionen des Myometriums bedingen. Dabei spielen, wie auch bei der physiologischen Geburt, komplexe endokrine Abläufe, die sich auf Dezidua, Zervix, Plazenta und Chorionamnion auswirken, eine Rolle (4).

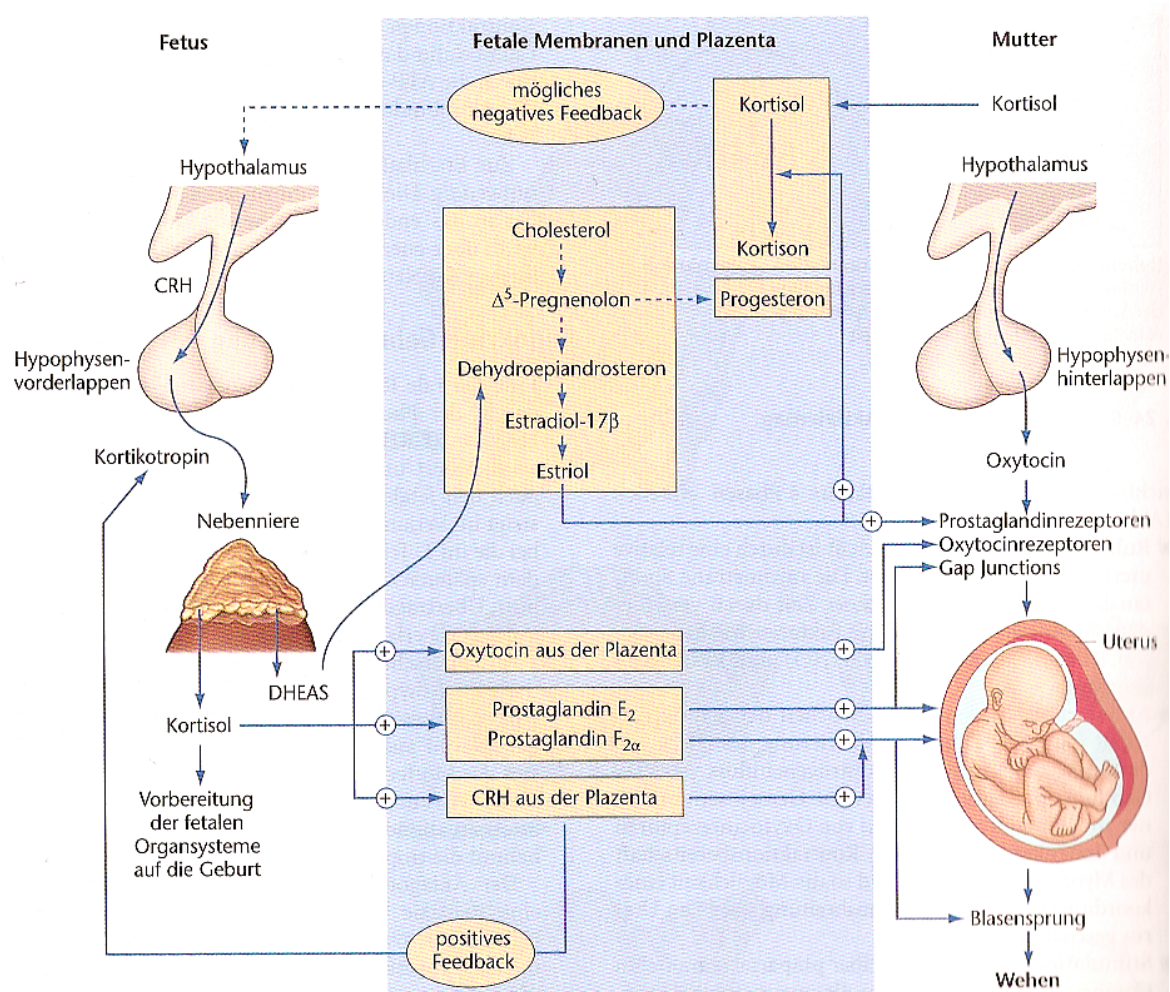
Während der Schwangerschaft wird mit Hilfe von Progesteron, Stickstoffmonoxid, Relaxin und Prostazyklin die Ruhigstellung des Embryos bzw. die Stabilisierung der schützenden Hüllen (Myometrium und Eihäute) gesichert. Kommt es nun, durch weiter unten beschriebene Ursachen, zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zu Gunsten der die Geburt auslösenden Faktoren, folgt eine Phase der Aktivierung des Uterus. Dabei wird durch erhöhte fetale ACTH-Sekretion die Östrogenproduktion in der Plazenta angeregt und somit vermehrt in Myometrium und Dezidua Gap Junctions und Oxytocinrezeptoren exprimiert, die ihre größte Dichte kurz vor der Geburt erreichen. Unmittelbar präpartal stimulieren dann Oxytocin und Prostaglandin die Kontraktilität des Uterus und Proteasen führen zu einer Reifung der Zervix und es entwickeln sich regelmäßige Wehen (16, 17).

Neben Prostaglandin und Oxytocin hat das in der Plazenta gebildete Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) einen weiteren wichtigen Einfluss bei der Auslösung einer Geburt. Es unterliegt der fetalen und maternalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Durch verstärkte Kortisol-Synthese in der fetalen Nebennierenrinde gegen Ende der Schwangerschaft kommt es zu vermehrter CRH-Sekretion aus den Synzytiotrophoblasten und folglich zu erhöhter Produktion von Prostaglandinen (18, 19).

Die hier dargestellte endokrine Reaktionskaskade läuft bei Termin- und Frühgeburt in gleicher Weise ab. Allein die Ursachen, die zu einer Geburtsauslösung führen, unterscheiden sich: Die Geburt eines reifen Kindes wird durch fetale Signale initiiert, wohingegen eine vorzeitige Wehentätigkeit hauptsächlich durch zytokinvermittelte Entzündungsreaktionen oder peroxidvermittelte lokale Ischämien hervorgerufen wird (15, 20).

Folgende Graphik gibt eine Übersicht über die endokrine Regulierung der Wehentätigkeit:

Abb. 1: Endokrine Regulierung der Wehentätigkeit (15)



1.3.2 Maternale Ursachen als Auslöser der Frühgeburt

1.3.2.1 Infektion

Intrauterine Infektionen liegen in ca. 25 % aller Frühgeburten vor (21). Je früher das Gestationsalter, desto höher die Häufigkeit einer intraamnioten Entzündung. Die Infektion ist der einzige pathologische Prozess, der im gesicherten Zusammenhang mit der Auslösung einer Frühgeburt steht und für den eine definierte molekulare Pathophysiologie bekannt ist (21). Dabei lassen sich ascendierende (vaginal/zervikal) Infektionen, die die Frühgeburtsrate um das 2,1fache erhöhen, und systemische Infektionen (z. B. Lues, Toxoplasmose, Röteln, Hepatitis, Appendizitis, peridentale Erkrankungen etc.) unterscheiden, die jeweils zur Aktivierung

des Immunsystems führen (15, 21-24).

Mikroorganismen stimulieren durch Ausschüttung von Endotoxinen einerseits immunkompetente Zellen zytokinvermittelt (Interleukin-1 β , Interleukin-6 und TNF- α) zur Prostaglandin-, Entzündungsmediatoren- und Kollagenaseproduktion, andererseits wird direkt die Prostaglandinsynthese in Dezidua und Eihäuten angeregt. Wie im Tierversuch bestätigt, wird dadurch zum einen die Kontraktilität des Uterus angeregt, was zu vorzeitigen Wehen führt, zum anderen kann aber auch ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM) ausgelöst werden (11, 12, 25-28). Je länger die Latenzzeit eines PROM, umso höher ist die Gefahr eines Amnioninfektionssyndroms (AIS), welches Mutter und Kind stark gefährden kann. Innerhalb von 24 Stunden nach PROM sind bis zu 4 % der Kinder von einer Infektion betroffen, nach 48 Stunden sogar 20 % (22). Eine 2004 durchgeführte Studie hat gezeigt, dass 50 % aller Geburten vor der 30. SSW klinisch und subklinisch eine Chorionamnionitis aufwiesen (29).

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) definiert folgende Parameter als Zeichen einer manifesten Infektion des Amnions (30):

- Temperaturerhöhung (≥ 38 °C)
- mütterliche Tachykardie (≥ 100 /min)
- fetale Tachykardie (≥ 150 /min)
- druckschmerzhafter Uterus
- zunehmende Wehentätigkeit
- übelriechendes Fruchtwasser
- Leukozytose ($\geq 15\,000$ / μ l)
- CRP-Erhöhung (serieller Anstieg)

Erreger sind hierbei v. a. E.coli, β -hämolysierende Streptokokken, Staphylokokken sowie Streptococcus faecalis (22).

Zu Beginn zeigt sich eine lokale Entzündung der Eihäute mit konsekutiven Befall der Plazenta. Sobald Bakterien in der Amnionhöhle sind, können sie Zugang zum Fetus erlangen (bei AIS in 10 % der Fälle) und dort zu einem Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) führen (11, 21, 28). FIRS wiederum kann vorzeitige Wehen auslösen. Es kann ebenfalls zu fetalen Schäden und Langzeitbehinderungen einschließlich periventrikulärer Leukomalazie, Zerebralparese und chronischer Lungenkrankheit führen (31-33). Einige Studien zeigen, dass

insbesondere Kinder, die mit sehr niedrigem Geburtsgewicht zur Welt kommen (VLBW), später unter neurologischen Schäden durch Chorionamnionitis leiden (34-37). Interessanterweise verlaufen Infektionen, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit bzw. zu einem vorzeitigen Blasenprung führen, häufig ohne klinische Symptomatik, wodurch das frühzeitige Erkennen der drohenden Frühgeburt erschwert wird (28).

Da eine Vielzahl von Studien zeigt, dass die prophylaktische Antibiotikagabe nach PROM nicht nur die Geburt verzögert, sondern darüber hinaus intrauterine Infektionen signifikant senkt und somit auch das neonatale Outcome verbessert, wird von der DGGG eine Antibiotikatherapie bei PROM zwischen 24 0 und 37 0 SSW empfohlen (30, 38-40).

1.3.2.2 Plazentationsstörung

Neben Infektionen sind uteroplazentare Pathologien ein wichtiges ätiologisches Moment für die Entstehung einer Frühgeburt (4, 20). Darunter fallen nicht nur die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wie Gestationshypertonie, Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP-Syndrom, sondern auch uteroplazentare Vaskulopathien, Placenta praevia, Abruption placenta und mütterliche Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Kollagenosen und der systemische Lupus erythematosus (12, 15). Die vaskulären Veränderungen können im Bereich der Plazenta zu Ischämien und beim Trophoplasten zur Freisetzung von CRH führen. Die dabei frei werdenden Sauerstoffradikale, die im Rahmen der Reperfusion des intervillösen Raums freigesetzt werden, peroxidieren Lipide, die wiederum Kontraktionen der glatten Muskulatur bedingen. Dies kann die Grundlage für die Entstehung von vorzeitigen Wehen sein (20, 41). Außerdem können durch verminderte uteroplazentare Perfusion pathologisch fetale Herzfrequenzveränderungen auftreten oder es mittelfristig zu einer Wachstumsverlangsamung kommen (15). Wichtiger jedoch als die Vermeidung von fetalen Komplikationen ist in jedem Fall die Stabilisierung des mütterlichen Zustandes. Somit bleibt meist nur die Entscheidung zur frühzeitigen Entbindung.

1.3.2.3 Andere maternale Ursachen

Des Weiteren können auch uterine Pathologien (Fehlbildungen, Myome, Zervixinsuffizienz, vorangegangene Operationen an der Cervix uteri) den Prozess einer Frühgeburt auslösen (12, 15). Eine verkürzte Zervix findet sich gehäuft bei Uterusfehlbildungen, wobei das Risiko der Zervixinsuffizienz bei Uterus uni- und bicornis am größten ist (42).

Das Risiko einer Frühgeburt wird außerdem durch folgende Faktoren erhöht:

- Deziduale Hämorrhagie: In einer Fall-Kontroll-Studie mit 341 Patientinnen wurde nachgewiesen, dass eine vaginale Blutung, die länger als ein Trimester anhält, das Risiko für PPROM um das Siebenfache erhöht (43).
- Prothrombotische Mutationen wie z. B. Faktor-V-Leiden: Plazentainfarkte führen zu einer verminderten Blutversorgung des Feten und konsekutiv zu Wachstumsretardierungen und Frühgeburt (44, 45).
- Vorangegangene Frühgeburten oder Spätaborte: Nach einer früheren Frühgeburt beträgt das Risiko für eine erneute Frühgeburt etwa 20 % (15, 46).
- Mehrlingsgravidität (15 bis 20 % aller Frühgeburten): V. a. durch Überdehnung des Uterus ist das mediane Schwangerschaftsalter bei Mehrlingsgeburten verkürzt. Es beträgt für Zwillinge 36 ± 0 SSW und für Drillinge 32 ± 0 SSW (11, 15, 26).
- Ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen bzw. ethnische Faktoren: niedrige Schulbildung, physisch oder psychisch belastende Berufstätigkeit, chronischer Stress, alleinerziehend, afro-amerikanische Rasse (7, 12, 47)
- Niedriges (< 18 Jahre) oder hohes Alter (> 35 Jahre) der Mutter (34, 46)
- Rauchen: Die Mechanismen, die beim Rauchen in Zusammenhang mit der Frühgeburt stehen, sind bisher unbekannt. Jedoch wurde unter Berücksichtigung von anderen Faktoren nachgewiesen, dass das Risiko bei Tabakkonsum um das Zweifache steigt (48-50).
- Niedriger Body-Mass-Index (BMI < 18) (11, 50)
- Mütterliche Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypo- und Hyperthyreose, renale Erkrankungen) (22)

1.3.3 Fetale Ursachen als Auslöser der Frühgeburt

Ein wichtiger Punkt fetaler Ursachen ist die ansteigende Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften durch die bereits erwähnte Ovulationsinduktion, durch Embryonentransfer und IVF (51). Die Frühgeburtenrate ist bei Mehrlingen gegenüber Einlingsschwangerschaften um das Vier- bis Sechsfache erhöht (15). Vor allem eine erhöhte Rate an Plazentainsuffizienz, vorzeitige Plazentalösungen, Gestationsdiabetes und Präeklampsie wird bei Mehrlingsschwangerschaften beschrieben (15). Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, kommt es bei einer Mehrlingsschwangerschaft wie bei einem Polyhydramnion durch myometrale Überdehnung zur Aktivierung dehnungsabhängiger Ionenkanäle und infolgedessen zur Anregung uteriner Aktivität. Des Weiteren können damit verbundene Zervixveränderungen Infektionen begünstigen. (46, 52)

Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte, aber auch Chromosomenaberrationen und Stoffwechselstörungen können ebenfalls zur Auslösung einer Frühgeburt führen. Die Mechanismen, die in diesen Fällen zur glattmuskulären Erregung führen, sind nicht bekannt (53-55).

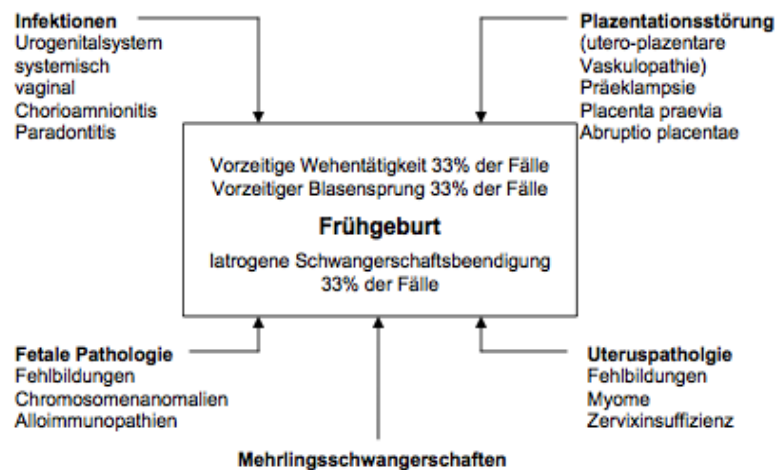
Zu den eher seltenen Ursachen gehören Alloimmunopathien. Sie können Vaskulopathien verursachen, die wiederum Plazentaperfusionsstörungen bedingen und somit, wie bereits oben erwähnt, eine verfrühte Wehentätigkeit hervorrufen. Bei den Alloimmunerkrankungen gegen Blutbestandteile ist die Rhesus-Inkompatibilität am häufigsten. Durch Bildung von Antikörpern einer Rhesus-negativen Mutter gegen Rhesus-positive Erythrozyten des Kindes kommt es zu einem Morbus haemolyticus neonatorum (20).

Das oben erwähnte CRH unterliegt einem positiven Feedback durch Kortisol, welches sowohl aus der fetalen Nebennierenrinde als auch von der Mutter stammen kann. CRH wiederum aktiviert positiv rückkoppelnd die deziduale Prostaglandinsynthese (15). Somit kann die wehenauslösende Wirkung sowohl durch chronische maternale als auch durch fetale Stresssituationen erklärt werden (56, 57).

Schlussendlich muss betont werden, dass die Frühgeburt ein multifaktorielles Geschehen ist, und alle genannten Ursachen zu vorzeitigem Wehen, einem frühen vorzeitigem Blasensprung oder zu einer vorzeitig induzierten Schwangerschaftsbeendigung führen können (58).

Einen Überblick über Ursachen und Pathomechanismen der Frühgeburt gibt folgendes Schema:

Abb. 2: Ätiologische Faktoren der Frühgeburtlichkeit (modifiziert nach Schneider et al. (58))



1.4 Geburtshilfliches Management der drohenden Frühgeburt

Die Leitsymptome einer drohenden Frühgeburt sind vorzeitige, regelmäßige und schmerzhafte Kontraktionen, die eine Verkürzung der Zervix bewirken. Aber auch ein vorzeitiger Blasensprung und eine klinisch stumme Zervixinsuffizienz sind Zeichen eines bevorstehenden Geburtsbeginns (12, 59). Für das klinische Management eines solchen Szenarios muss zunächst entschieden werden, ob die Wehen mit Tokolyse gehemmt werden sollen oder ob der Geburtsverlauf nicht gestoppt werden soll. Dabei entscheidend ist v. a. das Gestationsalter sowie die zugrunde liegende Pathologie, beispielsweise eine Infektion, Plazentainsuffizienz oder Fehlbildungen (60). Grundsätzlich sollte mit Hilfe von Tokolytika bei zervixwirksamer Wehentätigkeit in der Regel zwischen 24 0 und 34 0 SSW die Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden prolongiert werden, damit eine Lungenreifeinduktion durch die Gabe von Glukokortikoiden gewährleistet werden kann (30, 61, 62). Hinsichtlich der Hemmung der uterinen Kontraktilität gibt es derzeit kein Medikament der ersten Wahl. Verwendet werden Betasympathomimetika, Oxytocin-Rezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, Prostaglandinsyntheseshemmer, NO-Donoren und Magnesium (4). Außerdem sollte in Abhängigkeit von

Gestationsalter und lokalen Möglichkeiten eine Verlegung der Schwangeren in ein adäquates Perinatalzentrum erfolgen (62, 63). Zahlreiche prospektiv-randomisierte Studien haben jedoch gezeigt, dass durch eine tokolytische Therapie eine mittlere Schwangerschaftsverlängerung auf nur wenige Tage begrenzt ist und das perinatale bzw. neonatale Outcome dadurch nicht verbessert werden kann (64, 65).

Wie bereits beschrieben, ist eine Infektion des unteren Genitaltrakts mit vorzeitigen Wehen assoziiert. Dennoch konnten die meisten Untersuchungen keine Reduktion der Frühgeburtenrate nach Behandlung von asymptomatisch vaginaler bzw. zervikaler Infektion nachweisen. Eine Vielzahl von prospektiv-kontrollierten Studien und Metaanalysen berichten von moderaten bzw. keinen Effekten einer antibiotischen Therapie auf die Verlängerung einer Schwangerschaft bei asymptomatischen Frauen, die positiv auf bakterielle Vaginose untersucht worden waren (66-70). Bei einigen Studien ergaben sich jedoch Hinweise, dass die frühzeitige antibiotische Behandlung von Patientinnen mit vorangegangener Frühgeburt einen potentiellen Nutzen bzgl. einer Schwangerschaftsprolongation haben könnte (68, 69, 71). Auf Grundlage einer neueren Metaanalyse von Varma et al., bei der unter strikten Einschlusskriterien ein Vorteil nach antibiotischer Behandlung bei bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft nachgewiesen wurde, wird in Deutschland das Screening auf bakterielle Vaginose und eine anschließende Behandlung durchgeführt (62, 72).

Besonders Patientinnen mit (a)symptomatischer Bakteriurie oder PPRM ist zur Prävention einer Frühgeburt eine antibiotische Therapie zu empfehlen (73, 74). Außerdem sollte bei vorangegangener Frühgeburt eine Cerclage und/oder ein prophylaktischer, totaler Muttermundverschluss in Erwägung gezogen werden, um eine erneute vorzeitige Entbindung zu verhindern. Als nichtinvasive Methode wird, im Z.n. Frühgeburt, sowie bei Cervixinsuffizienz eine Behandlung mittels Cerclage-Pessar und/oder Progesteron empfohlen (75-80).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie fand heraus, dass durch Reduktion von bekannten Einflussfaktoren (Rauchen, multipler Embryonentransfer, nicht medizinisch induzierter Weheninduktion/Sektio) und vermehrter Durchführung von Interventionen (zervikale Cerclage/Progesteron) die Frühgeburtenrate in Ländern mit einem sehr hohen „Human Development Index“ bis zu 5 % bis 2015 gesenkt werden könnte. Dies würde eine jährliche Einsparung von ca. drei Milliarden Dollar bedeuten (81).

1.5 Folgen der Frühgeburt

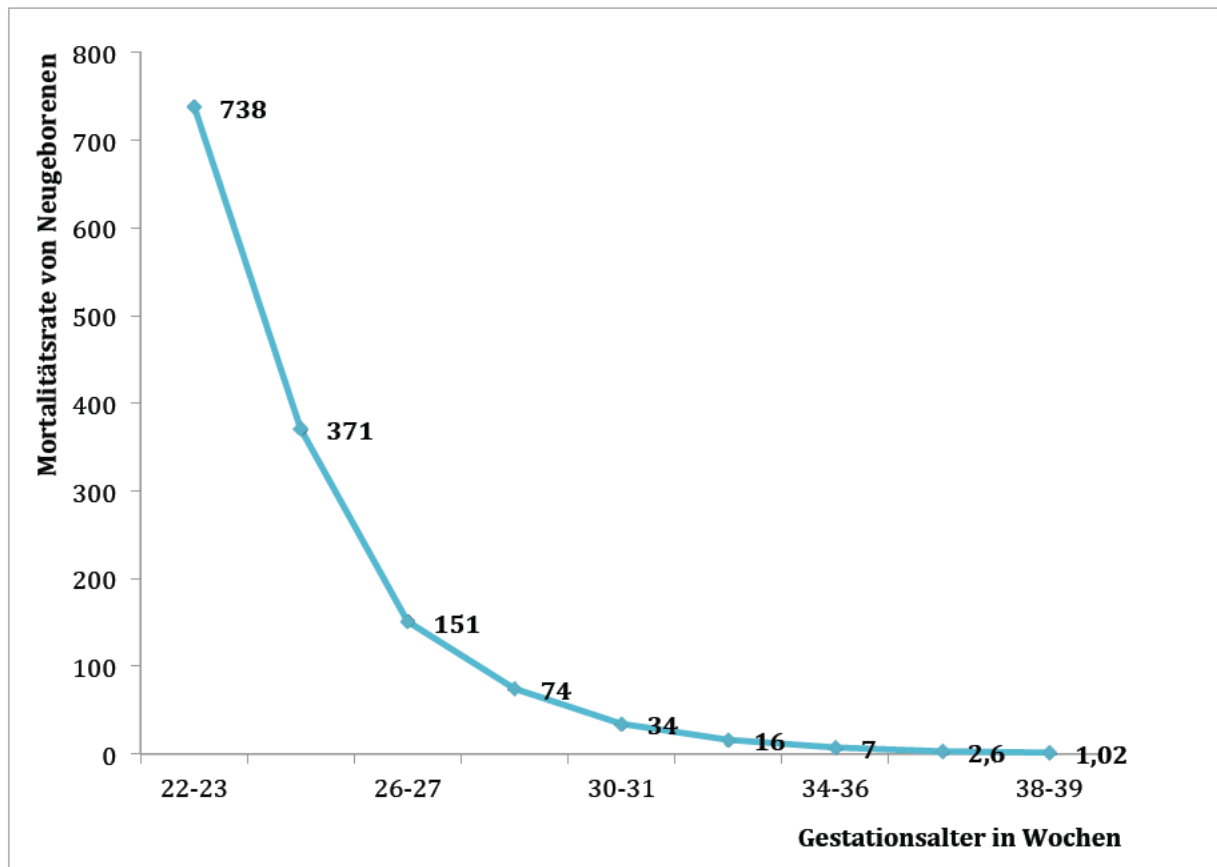
Die Frühgeburt ist eine entscheidende Determinante der neonatologischen Intensivmedizin und Pädiatrie. Sie ist aufgrund von anatomischer und funktionaler Unreife des Frühgeborenen mit 75 % für die perinatale Mortalität und mit 50 % für neurologische Langzeitschäden verantwortlich (46).

Trotz des Einsatzes von immer moderneren intensivmedizinischen Methoden stellt das hochgradig Frühgeborene weiterhin ein zentrales Problem der Medizin dar und erfordert eine interdisziplinäre Herausforderung für Geburtshelfer, Neonatologen und andere Fachbereiche (52).

1.5.1 Mortalität

Obwohl die Frühgeburt nur einen kleinen Teil der Geburtenrate ausmacht, so kommt ihr aufgrund des damit verbundenen Betreuungsaufwandes sowie wegen des überproportionalen Anteils an der perinatalen Mortalität und Morbidität eine besondere Bedeutung zu (11). Im Jahr 2010 betrug der Anteil der Frühgeburten an der perinatalen Mortalität in Deutschland 77 % (8). Verstorbene Kinder, die zur Geburt unter 1000 g gewogen haben, machen in den USA sogar 55 % der gesamten Kindersterblichkeit aus (1). Darunter fallen mit der höchsten Mortalitätsrate von fast 50 % Kinder mit einem Gestationsalter ≤ 26 0 SSW (82). Aber auch späte Frühgeborene nach 32 0 SSW weisen noch immer ein zehnfach höheres Letalitätsrisiko als Reifgeborene auf (8). Dabei scheinen v. a. die ersten drei Tage postpartal die gefährlichsten zu sein (83). Sollte diese Zeit dennoch von den Frühgeborenen überstanden sein, so haben sie ihr ganzes Leben, verglichen mit Reifgeborenen, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (84).

Abb. 3: Neonatale Mortalität < 28 Lebenstage/1000 Lebendgeburten zwischen 1995 und 1997 in den USA, unterteilt nach Gestationsalter (modifiziert nach Alexander et al. (85))



Costeloe et al. bzw. Wood et al. fanden anhand der durchgeführten EPICure-Studie heraus, dass nur ca. 40 % aller Frühgeborenen vor 27 0 SSW überleben und ca. 50 % der überlebenden Kinder später neurologische Auffälligkeiten aufweisen (86, 87). Doch nicht nur neurologische Komplikationen zählen zu den häufigsten perinatalen Morbiditäten, sondern auch das Atemnotsyndrom, nosokomiale Infektionen, Retinopathien oder die nekrotisierende Enterokolitis (15).

1.5.2 Morbidität

1.5.2.1 Neurologie

Unter den Hirnschädigungen bei Frühgeborenen sind in erster Linie intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) und die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie zu nennen, die vornehmlich bei Säuglingen, die vor vollendeter 34. SSW geboren werden, zu beobachten sind (88). Besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen sind sie Vorboten für Krampfanfälle, zerebrale Lähmungen und neurologische Entwicklungsverzögerungen (22, 88). Vor allem bei der periventrikulären Leukomalazie, eine durch Sauerstoffmangel verursachte Schädigung der Substantia alba, kann sich charakteristisch eine spastische Diplegie entwickeln (89). Die Kinder weisen später manifeste kognitive, motorische und sensorische Defizite sowie Verhaltensstörungen auf (87, 90). Langzeitbeobachtungen zeigen, dass kognitive Defizite mit einem verminderten Intelligenzquotienten, Aufmerksamkeitsdefiziten, schweren schulischen Beeinträchtigungen bis hin zu schwachen akademischen Leistungen einhergehen (86, 91).

Bei Frühgeborenen nimmt das Risiko für eine Hirnblutung sowie deren Schweregrad mit der Unreife zu. Die Inzidenz von schweren Hirnblutungen liegt bei 12 bis 16 % bei sehr kleinen Frühgeborenen (92). Die genaue Pathogenese von intrakraniellen Hirnblutungen bei Neugeborenen ist äußerst komplex und bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Blutung kann neben der subependymalen Keimschicht, einer subventrikulären Zone über dem Kopf des Nucleus caudatus, auch im Plexus choroideus auftreten. Da sich dieses Gewebe ab ca. der 32. SSW zurückbildet, ist die IVH eine typische Läsion des sehr frühgeborenen Kindes (89, 93).

Nach Papile et al. (94) lassen sich vier Schweregrade unterscheiden:

- Grad I : subependymale Blutung
- Grad II : Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikeldilatation
- Grad III : Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikeldilatation
- Grad IV : Grad I-III mit Blutungen ins Hirnparenchym

Bei der Pathogenese der Einblutungen sind eine Vielzahl von Faktoren und deren Zusammenwirken zu berücksichtigen. Ursächlich beteiligt an den Blutungen in die germinale Matrix sind neben deren erhöhter Vulnerabilität der Gefäße auch zerebrale Hypo- und Hyperperfusionen, Ischämien, Infektionen, eine traumatische Geburt und Hypoxien (22, 95, 96). Es kann

zu einer Destruktion der Keimschicht sowie zur Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus kommen. Für die Entwicklung von Langzeitschäden ist v. a. die Zerstörung der weißen Substanz durch hämorrhagische Infarzierung oder ischämische Gewebnekrose mit anschließender Zystenbildung verantwortlich (52, 92, 93, 97, 98).

Als periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wird eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung bezeichnet, bei der es zu fokalen oder diffusen Läsionen, Infarkten und Zysten der periventrikulären weißen Substanz und schließlich zu Hirnatrophie und Ventrikulomegalie kommen kann (89). Sie tritt bei 3 % der VLBW-Kinder auf (92). Die unvollständige Entwicklung der vaskulären Versorgung der weißen Substanz und die reifungsabhängige Vulnerabilität der Oligodendroglia sind nur zwei Ursachen, die eine PVL bei Frühgeborenen bedingen. Die intrauterine Infektion scheint die wichtigste Rolle bei der Pathogenese einer PVL zu spielen (96, 99). Eine fetale Infektion kann dabei über verschiedenste Wege eine PVL verursachen. Beispielsweise können bakterielle Toxine die fetale kardiovaskuläre Funktion modifizieren, so dass es zu einer Dysregulation des zerebralen Blutflusses kommt. Zytokine, die während einer Infektion gebildet werden, können wiederum direkt einen neuronalen Schaden bedingen (100). Andere Risikofaktoren für eine PVL sind eine uteroplazentare Insuffizienz, ein vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen und ein niedriges Gestationsalter (36, 101). Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass die Inzidenz einer PVL höher ist bei Kindern, die ebenfalls an einer IVH leiden, versus Kinder ohne IVH. Dies könnte an der ähnlichen Pathogenese der beiden Läsionen liegen (102, 103). Wie bereits oben erwähnt, kann es in beiden Fällen durch Schädigung von kortikospinalen Bahnen zu den unteren Extremitäten zu Lähmungen kommen, aber auch Bahnen zu Schrinde und Sprachzentrum können betroffen sein (93).

1.5.2.2 Atemnotsyndrom

Das Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome: RDS) ist eine durch mangelnde Reife der Lunge bedingte Krankheit, die postpartal durch Tachypnoe, Nasenflügeln, sternale und interkostale Einziehungen, expiratorisches Stöhnen und Zyanose gekennzeichnet ist. Das RDS trägt mit 20 % erheblich zur Letalität von sehr unreifen Frühgeborenen bei (20). Die Inzidenz beträgt laut der Oxford-Vermont-Studie unter der 27. SSW über 80 % und zwischen 29. und 30. SSW noch ca. 60 % (104). Um das Risiko des RDS bzw. deren Begleit- und

Folgeerkrankungen, wie z. B. intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH), persistierender Ductus arteriosus (PDA), Pneumothorax, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und bronchopulmonale Dysplasie (BPD), um bis zu 50 % zu reduzieren, werden der Schwangeren in der Regel zwischen 24 0 und 34 0 SSW bei drohender oder geplanter Frühgeburt Glukokortikoide verabreicht (105). Diese steigern die intraalveoläre Surfactantsynthese und induzieren somit die fetale Lungenreife. Anhand von Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass es bereits wenige Stunden nach der Verabreichung zu einer Verbesserung der Lungenfunktion kam (106). Auch mit Hilfe von klinischen Studien wurde deutlich, dass im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei Kindern, deren Mütter eine Steroidinjektion präpartal bekommen hatten, weniger RDS-assoziierte Erkrankungen postpartal auftraten (107).

Derzeit ist umstritten, ob eine Mehrfachgabe zur Prophylaxe des RDS eine mögliche nachteilige Auswirkung auf die neurologische Langzeitentwicklung der Kinder hat (108). Untersuchungen zeigen, dass nach wöchentlicher Applikation ein deutlicher Trend zu erhöhtem Risiko für IVH sowie Chorioamnionitis besteht (109). Langzeituntersuchungen ergaben jedoch, dass eine einmalige Injektion zu keiner Beeinträchtigung der Neurologie führt (110).

Wie bereits erwähnt kann es in Folge einer strukturellen und funktionellen Lungenunreife und daraus resultierender Inflammation zu einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) kommen (52). Sie tritt bei 42 % aller VLBW-Kinder auf (92). Die BPD führt nicht nur zu lebenslanger Beeinträchtigung der Lunge, sondern spielt auch bei der psychomotorischen Entwicklung des Kindes eine Rolle. Pränatal kann die ungünstige Prognose allein prophylaktisch durch Gabe von Steroiden minimiert werden (111).

1.5.2.3 Infektion und andere Folgen

Neben den bereits erwähnten Morbiditäten spielen Infektionen des Frühgeborenen ebenfalls eine große Rolle. Besonders Infektionen, die bis hin zu einem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) führen können, gehören dabei zu den größten Herausforderungen der Neonatologie. Aufgrund eines noch unreifen Immunsystems des Frühgeborenen zeigen Infektionen nicht selten einen fulminanten Verlauf und sorgen für eine hohe Mortalität und Morbidität (112).

Bei der Sepsis des Früh- und Neugeborenen lassen sich zwei Formen unterscheiden: die

Early-Onset- und die Late-Onset-Sepsis. Letztere ist meist durch nosokomiale Keime bedingt und tritt ab dem dritten postpartalen Tag bei 21 % der VLBW-Kinder auf. Dabei spielen in 70 % der Fälle grampositive Erreger eine Rolle (113). Die Early-Onset-Sepsis manifestiert sich hingegen bis zum dritten Lebenstag und wird fast immer durch eine prä- oder peripartale Infektion ausgelöst. Sie findet sich bei weniger als 2 % der VLBW-Kinder, ist jedoch mit bedeutender Mortalität und Morbidität assoziiert (114). Ein stark erhöhtes Risiko für eine Early-Onset-Sepsis besteht besonders bei einem anhaltenden Blasensprung über 18 Stunden, einer klinischen Chorionamnionitis und einer bakteriellen Vaginose der Mutter (93).

Wie bereits weiter oben beschrieben führen Zytokine, die bei einer Entzündungsreaktion gebildet werden, zu einer erhöhten Fragilität der Gefäße in der periventrikulären Region und können somit Hirnblutungen auslösen (115, 116). Langzeituntersuchungen ergaben, dass eine neonatologische Sepsis mit schlechtem neurologischen Outcome und Wachstum assoziiert ist (112).

Neben den bereits erwähnten Komplikationen treten bei VLBW ebenfalls folgende Erkrankungen auf: Hypothermie (56 %), Retinopathie (59 %), persistierender Ductus arteriosus (46 %) und nekrotisierende Enterokolitis (11 %) (92). Besonders bei moderaten Frühgeborenen (30 0 bis 34 6 SSW), treten zusätzlich zu den bereits oben genannten Komplikationen gehäuft Hyperbilirubinämien (59 %) und Hypoglykämien (16 %) auf (117).

Schlussendlich muss erwähnt werden, dass der Einfluss auf Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen stark vom Level des jeweiligen perinatalen Versorgungszentrums abhängt. Eine Studie, die Daten von 48 237 VLBW-Kindern, die zwischen den Jahren 1991 und 2000 in Kalifornien geboren worden waren, ausgewertet hat, kam zu dem Ergebnis, dass die maximale Überlebensrate bei den Kindern erzielt wurde, die im höchsten Level eines Perinatalzentrums und in Zentren mit jährlichen VLBW-Geburtsraten über 100 geboren und versorgt worden sind (118). Dies zeigt, wie wichtig es ist, Mütter mit drohender Frühgeburt rechtzeitig in ein entsprechendes Perinatalzentrum zu verlegen.

1.6 Entbindungsmodus bei Frühgeburt

Zwischen 1997 und 2007 kam es in den USA zu einem 50-prozentigen Anstieg der Sectiorate von 21 auf 32 % (119). Auch in Deutschland hat sich die Zahl der Kaiserschnittgeburten von 28 % im Jahr 2004 auf 31% im Jahr 2008 gesteigert (120). V. a. bei der Geburt von Frühgeborenen, insbesondere ELBW, neigen immer mehr Geburtshelfer zur Durchführung eines Kaiserschnitts, um das Outcome der Kinder zu verbessern (121, 122). 2005 erreichte die Sectiorate in den USA unter den späten Frühgeburten (35. bis 37. SSW) 33 %, für Kinder zwischen 24. und 29. SSW 54 % (123, 124). Angesichts der Vielzahl von Einflussfaktoren auf das perinatale Outcome ist eine isolierte Betrachtung des Geburtsmodus problematisch, und die Frage nach der Bedeutung des Entbindungsmodus, insbesondere gegenüber dem Risiko von Hirnblutungen bei kleinen Frühgeborenen, schwer zu beantworten. Nicht zu vernachlässigen ist aus ärztlicher Sicht die Furcht vor Komplikationen mit Schädigung des Kindes und der Mutter und deren zivil- und strafrechtliche Bedeutung; aus mütterlicher Sicht die Angst um das eigene Wohl und das Wohl des Kindes.

Einige in den letzten Jahren durchgeführte retrospektive Studien wiesen, in Hinblick auf die Entstehung von IVH, einen Nutzen einer Sectioge-burt nach (125-128). Andere Studien hingegen zeigten hinsichtlich Mortalität und Morbidität keinen Unterschied für vaginal oder durch Sectio entbundene Kinder (129-131). Einige prospektiv-randomisierte Studien scheiterten daran, einen deutlichen Nutzen für Mutter und Kind nachzuweisen, was einerseits an Rekrutierungsproblemen lag, andererseits daran, dass Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten (132). Aufgrund fehlender Daten von randomisiert-kontrollierten Studien stehen immer noch viele Geburtshelfer skeptisch der Wahl des Geburtsmodus gegenüber und entscheiden sich im Falle einer Frühgeburt nach individuell vorliegender Situation.

Eine der wenigen, jedoch bekanntesten prospektiven Studien, die zum Thema Geburtsmodus durchgeführt worden sind, ist der „Term Breech Trial“ von Hannah et al. (133). 2083 Frauen mit einer Steißgeburt am Termin wurden in eine geplante Sectio-Gruppe und in eine Vaginale-Geburten-Gruppe eingeteilt. Perinatale und neonatale Mortalität und schwere neonatale Morbidität waren signifikant niedriger in der geplanten Sectio-Gruppe. Es muss jedoch betont werden, dass sich diese Ergebnisse nur auf reifgeborene Steißgeburten bezogen und diese sich nicht auf frühgeborene Feten in Steiß- oder gar Schädellage projizieren lassen. Sie spiegeln jedoch einen Trend wider, der sich evtl. in randomisierten Studien zum Geburtsmodus bei

Frühgeborenen zeigen würde.

Die Bedeutung der Wehentätigkeit bzw. der Geburtsmechanik oder des fetalen Stress' für die Entstehung von Hirnblutungen wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Wehentätigkeit und neurologischen Morbiditäten feststellen (134, 135). Die Wehentätigkeit scheint v. a. für die früh (innerhalb der ersten zwölf Stunden) auftretenden Hirnblutungen von Bedeutung zu sein (136). Perlman et al. zeigten in ihrer Studie, dass neben dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter die notfallmäßige Sectio einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung von Hirnschäden hat. Die niedrigste Rate von IVH entfiel auf die Entbindungen durch Sectio in der Latenzphase, d. h. vor Beginn der aktiven Wehentätigkeit (137). Inwieweit jedoch die primäre Sectio sich tatsächlich durch das Fehlen der Wehentätigkeit und den damit verbundenen Stress positiv auf das Outcome des Kindes auswirkt, oder ob nicht vielmehr durch die Indikation eine Selektionsbias gegeben ist, ist unklar.

Demgegenüber muss ebenfalls diskutiert werden, ob der potentielle Nutzen eines elektiven Kaiserschnitts den gleichzeitigen Nachteil, der durch eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft und der damit verbundenen Unreife des Fetus beiträgt, überwiegt.

Außerdem ist zu bedenken, dass vorzeitige Wehen einer der Hauptgründe sind, die zu einer Frühgeburt führen, und folglich diese in den meisten Fällen unvermeidbar sind (138).

1.7 Gesellschaftspolitische Bedeutung der Frühgeburt

Eine Frühgeburt mit all ihren Auswirkungen ist nicht nur für die Familie eine emotionale und finanzielle Bürde, sondern bedeutet auch für die Gesellschaft eine enorme Belastung. 2005 initiierte das US-amerikanische Gesundheitsministerium zusammen mit der Wohltätigkeitsorganisation „March of Dimes“, die sich zum Ziel gesetzt hat, die Gesundheitssituation von Neugeborenen zu verbessern, eine Studie über die Kosten von Frühgeborenen (139). Dabei wurden die Ausgaben auf etwa 26,2 Milliarden USD pro Jahr bzw. 51.600 USD für jedes Frühgeborene geschätzt. Allein 22 % der Kosten beliefen sich dabei auf Einbußen im Staatshaushalt und in der Produktivität auf dem Arbeitsmarkt (139).

Wie mehrere Studien zeigten, können die Auswirkungen einer Frühgeburt vielseitig sein: Frühgeborene entwickeln häufiger psychische und chronische Erkrankungen als Reifgeborene. Sie haben einen niedrigeren IQ, weniger Sozialkontakte und eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (139-142). Konkret heißt das, dass im Laufe eines frühgeborenen Kinderlebens v. a. medizinische Fördermaßnahmen notwendig sind und mit pädagogischen und sozialpolitischen Konsequenzen zu rechnen ist. Dies wiederum hat finanzielle Auswirkungen auf das Gesundheits-, Sozial- und Bildungssystem und somit auf die ganze Gesellschaft (143, 144). Letztendlich sollte jedoch auch die entstandene psychische und physische Belastung, unter der die betroffenen Familien leiden, nicht vernachlässigt werden (145).

2 Fragestellung

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss eines vaginalen Geburtsversuchs (vGV) in Bezug auf neonatologische Kurzzeitmortalität und neurologische Morbidität bei Frühgebo- renen zu untersuchen. Bei den neurologischen Erkrankungen wurde der Fokus auf neurologi- sche Auffälligkeiten, intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) Grad I-IV und Grad III-IV sowie periventrikuläre Leukomalazie (PVL) gelegt. Bei der Auswertung des neonatologischen Out- comes wurde zusätzlich zum vaginalen Geburtsversuch der Einfluss von maternalen, kindli- chen und iatrogenen Faktoren geprüft. Anhand der Ergebnisse sollen dem behandelnden Ge- burtshelfer Anhaltspunkte geliefert werden, die er zu seiner Entscheidung des perinatalen Ri- sikomanagements und zur Beratung der Schwangeren über die Art des Geburtsmodus in Be- tracht ziehen sollte.

3 Patienten und Methoden

3.1 Das Patientenkollektiv

Bei dem Patientengut handelt es sich um Daten von 2404 Frühgeborenen (Gestationsalter 23 0 bis 36 6 SSW) bzw. um Daten derer Mütter, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2007 im Perinatalzentrum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern, Klinikum der Universität München (LMU), behandelt wurden. Das Kollektiv umfasst alle Patienten, die in der Datenbank der Frauenklinik bzw. deren neonatologischen Station archiviert worden sind. Daten, die nicht in der Datenbank gespeichert waren, wurden aus den Patientenakten bzw. von Mikrofilmen des Zentralarchivs des Klinikums Großhadern gesammelt. Die histologischen Ergebnisse von untersuchten Plazenten wurden aus der Datenbank des Pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Campus Großhadern, verwendet. Aus den Datensätzen sowie anhand von Akten und vorliegenden Arztbriefen wurden alle relevanten maternalen Parameter zum Schwangerschaftsverlauf und zu Schwangerschaftskomplikationen sowie die kindlichen Parameter bis zur Entlassung oder dem Tod des Patienten in der Klinik erfasst.

3.2 Methodik

3.2.1 Die untersuchten Parameter

Folgende allgemeine Parameter gingen in die vorliegende Studie mit ein: Anzahl der Geburten von Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften, Geburtsjahr des Kindes, Geschlecht des Kindes, das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt sowie die neonatologische Mortalität. Das Gestationsalter wurde auf der Grundlage der letzten Menstruation, des Konzeptionsdatums (wenn vorhanden) und der Frühsonografie ermittelt. Aus dem Datensatz ausgeschlossen wurden alle Kinder, die bei intrauterinen Fruchttod (IUFT), Schwangerschaftsabbruch oder einer Einleitung bei nicht überlebensfähigen Fehlbildungen geboren wurden.

3.2.1.1 Maternale Parameter

Folgende maternale Parameter bzw. Daten zum Schwangerschaftsverlauf wurden verwendet:

- Alter, Parität, Gravidität
- Kindslage
- Frühgeburts- und Entbindungsgründe
- vorzeitiger Blasensprung (PROM) und Latenzzeit
- histopathologischer Nachweis einer intrauterinen Infektion
- Induktion der Lungenreifung (antenatale Steroidprophylaxe)
- Geburtsmodus/vaginaler Geburtsversuch (vGV)

Bei Frühgeburtsbestrebungen bzw. vorzeitigem Blasensprung zwischen 24 0 (bzw. ab Erreichen der Lebensfähigkeit) und 34 0 SSW werden zur Induktion der fetalen Lungenreifung, zur Vermeidung eines postpartalen Respiratory Distress Syndromes (RDS) und intraventrikulärer Hirnblutungen (IVH) präventiv Glukokortikosteroidgaben i.m. injiziert (61, 146). Hierfür wird am Klinikum Großhadern, in Ausnahmefällen auch unter 24 0 und über 34 0 SSW, Betamethason (Celestan®) 2x 12 mg, jeweils im Abstand von 24 Stunden, bei Mehrlingen 4x 6 mg, jeweils im Abstand von zwölf Stunden, appliziert. In der vorliegenden Arbeit wurde von einer Wirkung des Medikaments bereits nach zwölf Stunden ausgegangen. Somit wurden alle Kinder, die eine antenatale Steroidprophylaxe mit einer Einwirkzeit ≥ 12 Stunden erhalten haben, zum Kollektiv „Lungenreifebehandlung erhalten“ gezählt.

Die histologischen Untersuchungen der Plazenten und Eihäute auf Zeichen einer Infektion wurden v. a. bei frühen und sehr frühen Frühgeburten vorgenommen ($< 34 0$ SSW) und erfolgte durch das Pathologische Institut der LMU, Campus Großhadern. Dabei wurde auf das Vorliegen einer leukozytären Infiltration geachtet und dies histopathologisch als Zeichen einer Infektion des Amnions bzw. des Chorions definiert. Bei 525 Kindern lag keine Histologie der Plazenta vor. Dabei handelt es sich in 473 Fällen um Plazenten von Müttern, deren Kinder nach 33 6 SSW geboren wurden und bei denen präpartal nur in vier Fällen ein Anhalt auf eine Infektion bestand. Bei den restlichen 52 nicht untersuchten Plazenten unter 34 0 SSW ergab sich nur bei sieben Kindern präpartal der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom.

Als vaginaler Geburtsversuch (vGV) wird in der Frauenklinik Großhadern die Absicht definiert, eine vaginale Geburt durchzuführen, trotz Frühgeburtlichkeit und unabhängig, ob tatsächlich eine erfolgte. Indikatoren hierfür sind:

- Einleitung mit Prostaglandinen, Amniotomie oder kontraktionsunterstützende Maßnahmen mittels Oxytocin während der Geburt zur Unterstützung des Geburtsverlaufs;
- Beobachtung des Geburtsverlaufs bis zum Ende der Eröffnungsphase,
- Dokumentation von aktiven Pressversuchen in der Austreibungsphase,
- jede erfolgreiche vaginale Geburt,
- Dokumentation eines Geburtsstillstandes als Sectioindikation.

3.2.1.2 Neonatologische Parameter

Folgende neonatologische Parameter wurden verwendet:

- Gewicht
- Nabelschnur-pH
- Base Excess (BE)
- 5-min-APGAR-Score
- Fehlbildungen
- CRIB-Score
- neurologisches Outcome (neurologische Auffälligkeiten, IVH Grad I-IV bzw. III-IV, Auftreten einer PVL)

Eine Wachstumsretardierung (SGA= small for gestational age) wurde, in zwei Stufen, als Abweichung des Geburtsgewichts unter der 3. Perzentile bzw. zwischen der 3. und 10. Perzentile definiert.

Kindliche Missbildungen wurden in zwei Kategorien unterteilt: Leichte Fehlbildungen, die keine erkennbare vitale Bedrohung für den Feten darstellen und schwere, die wiederum den Feten vital gefährden würden, inkurabel sind bzw. intensive Interventionen nötig werden lassen.

Der in dieser Studie verwendete CRIB-Score (Clinical Risk Index for Babies) wurde 1993 von „The International Neonatal Network“ als initialer neonataler Risikoindex validiert (147). Er dient v. a. dazu, das Mortalitätsrisiko für Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht zur zwölften Lebensstunde abzuschätzen. Punkte werden für Geburtsgewicht, Gestationsalter, kongenitale Missbildungen, max. Base Excess (BE) in den ersten zwölf Stunden nach Geburt und min./max. Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft (FiO₂) in den ersten zwölf Stunden nach Geburt vergeben. Eine hohe Punktzahl (Minimum 0, Maximum 23) ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. In unserer Studie wurde der CRIB-Score in drei Kategorien aufgeteilt: CRIB-Score 0-5, CRIB-Score 6-10 und CRIB-Score > 10.

Eine Übersicht über die in den Score eingehenden Parameter gibt Tabelle 2:

Tab. 2: Parameter des CRIB-Scores (Clinical-Risk-Index-for-Babies)

<u><i>Parameter</i></u>	<u><i>Punkte</i></u>
Geburtsgewicht (g)	
> 1350	0
851 bis 1350	1
701 bis 850	4
≤ 700	7
Gestationswoche bei Geburt	
> 24	0
≤ 24	1
kongenitale Missbildungen	
keine	0
nicht akut lebensbedrohlich	1
akut lebensbedrohlich	3
max. BE in den ersten 12 h nach Geburt (mmol/l)	
> 7,0	0
7,0 bis 9,9	1
10 bis 14,9	2
≤ 15,0	3
min. FiO2 in den ersten 12h nach Geburt	
≤ 0,40	0
0,41 bis 0,60	2
0,61 bis 0,90	3
0,91 bis 1,00	4
max. FiO2 in den ersten 12h nach Geburt	
≤ 0,40	0
0,41 bis 0,60	1
0,81 bis 0,90	3
0,91 bis 1,00	5

Zum Kollektiv „Neurologische Auffälligkeiten“ wurden alle Kinder gezählt, bei denen sich postpartal ein klinischer Hinweis auf eine neurologische Pathologie ergab. Dies waren zum einen Krampfanfälle, muskuläre Hypo- bzw. Hypertonie, Hypo- bzw. Hyperreflexie, motorische Defizite, aber auch eine Klinik wie deutlich auffälliges Trinkverhalten oder Lethargie o. ä.

Die Diagnose einer intraventrikulären Hirnblutung (IVH) bzw. periventrikulären Leukomalazie (PVL) wurde mittels Sonographie durch die große Schädelfontanelle des Kindes gestellt. Die Untersuchung wurde bei allen Frühgeborenen am ersten, dritten und siebten Lebenstag durchgeführt und danach wöchentlich bzw. bei klinischen Auffälligkeiten auch öfter wiederholt. Die Ausprägung einer intrazerebralen Blutung wurde nach der Papile-Klassifikation eingeteilt (94).

Bei Analysen zur Kurzzeitmorbidity wurden die Daten bis zur Entlassung des Kindes aus dem Klinikum verwendet. Da die meisten Kinder, die bereits am ersten Lebenstag verstorben waren, lediglich palliativ versorgt und somit keine Untersuchungen durchgeführt wurden, wurden diese bei den Analysen zur Morbidity ausgeschlossen. Die Auswertung zum Morbidityoutcome wurde mittels den Variablen neurologische Auffälligkeiten, IVH Grad I-IV bzw. III-IV, und PVL durchgeführt.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software SPSS Version 18.0, 19.0 und 20.0 für Mac (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Zur Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Mortalitäten und Morbiditäten wurde bei nominalen und ordinalen Variablen eine deskriptive Analyse durchgeführt.

Eine Signifikanzanalyse der absoluten und relativen Häufigkeiten für Mortalität und Morbidity bei bestimmten Patientengruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt beziehungsweise mit dem exakten Test nach Fisher bei einer kleinen Fallzahl mit einer erwarteten Häufigkeit unter fünf. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5 % als statistisch signifikant festgelegt.

Weiterhin wurde eine logistische Regressionsanalyse zur Fragestellung nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten einzelner Ereignisse vorgenommen. Für die prognostische Aussagekraft wurden Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall [KI] berechnet. Da Geburtsgewicht und Gestationsalter hoch miteinander korrelieren, wurde das Geburtsgewicht nicht in die multiplen Regressionsanalyse eingebracht.

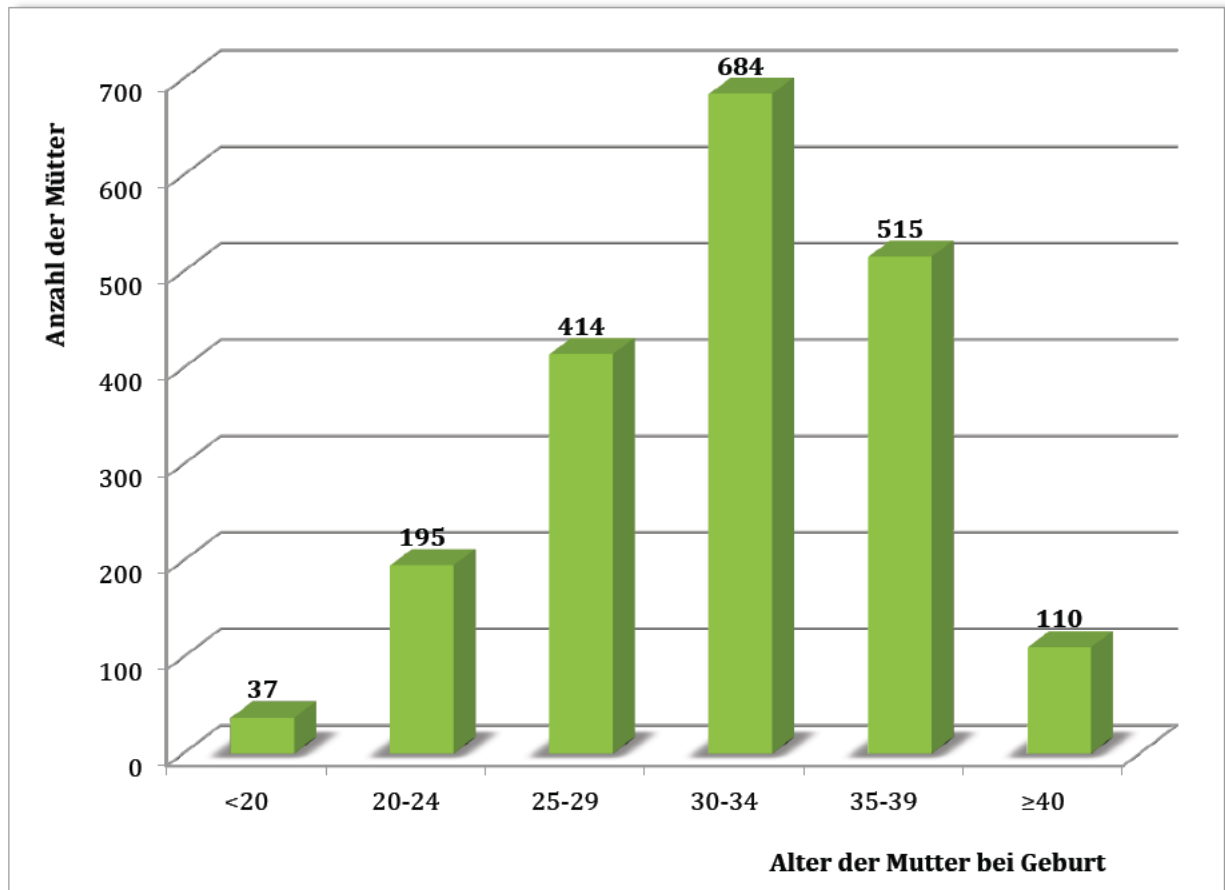
4 Ergebnisse

4.1 Präpartale Parameter

4.1.1 Maternales Alter

Zwischen 2000 und 2007 haben in der Frauenklinik Großhadern insgesamt 1955 Mütter mindestens ein Kind unter der 37. SSW zur Welt gebracht. Das Lebensalter der Frauen im untersuchten Kollektiv betrug zum Zeitpunkt der Geburt im Durchschnitt 31,5 Jahre (Median 32). 110 (5,6 %) Patientinnen waren ≥ 40 Jahre alt, 37 (1,9 %) unter 20. Die jüngste Mutter war 15, die Älteste 48 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Erstgravidae betrug 30,2 Jahre (Median 30), das der Erstparaes 30,8 Jahre (Median 31). Die meisten Frauen (35,0 %) waren bei Geburt ihres Kindes zwischen 30 und 34 Jahre alt.

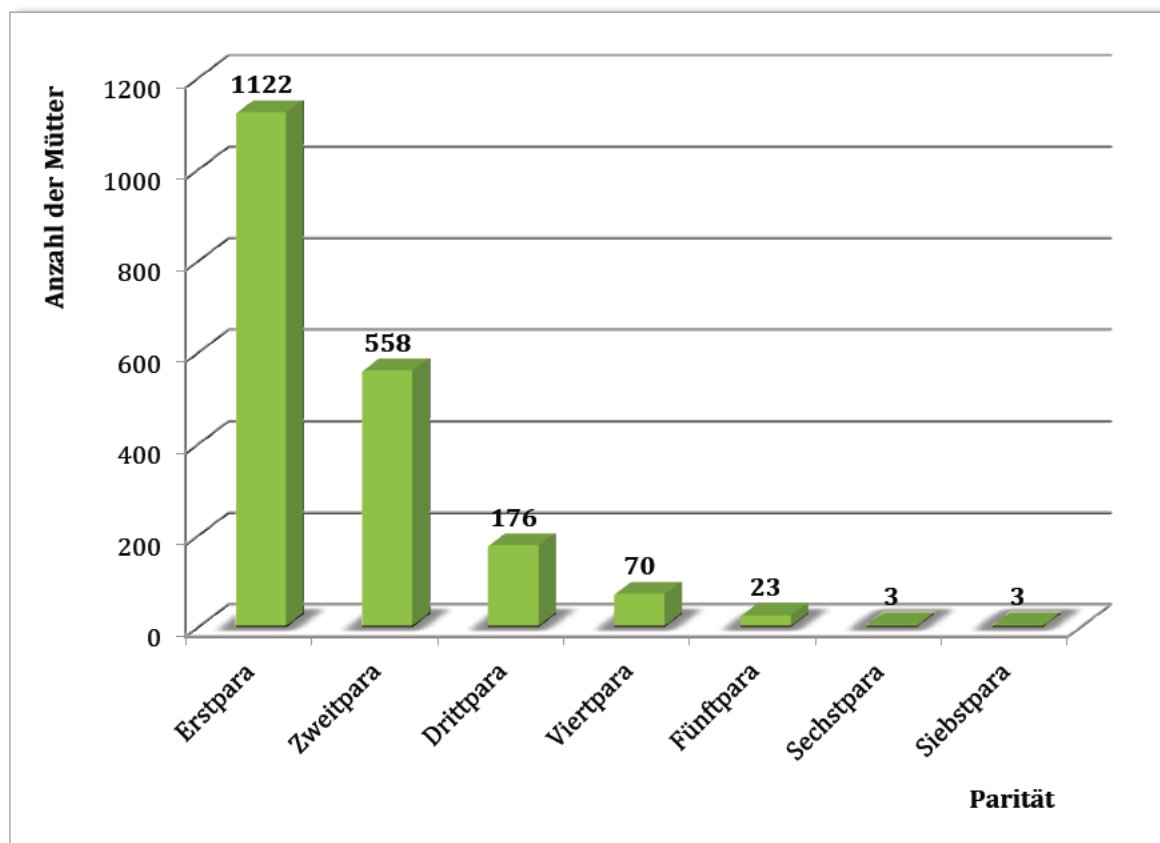
Abb. 4: Alter der Mütter im Gesamtkollektiv (n= 1955) bei Geburt; eingeteilt in fünf verschiedene Altersgruppen



4.1.2 Gravidität und Parität

Im Kollektiv fanden sich 807 (41,3 %) Erstgravidae und 1122 (57,4 %) Primiparae. Bei den Multigravidae variierte die Anzahl der Schwangerschaften zwischen zwei und 13. Die Anzahl der vorangegangenen Geburten der Multiparae lag zwischen eins und sechs. Einen Überblick zu Alter, Gravidität und Parität der Mütter gibt Tabelle 9.

Abb. 5: Anzahl der Mütter im Gesamtkollektiv unterteilt nach Parität; n= 1955



Tab. 3: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum des Alters der Mutter bei Geburt, der Gravidität und der Parität

	<i>Alter der Mutter bei Geburt</i>	<i>Gravidität</i>	<i>Parität</i>
Mittelwert	31,5	2,2	1,6
Median	32,0	2,0	1,0
Minimum	15,0	1,0	1,0
Maximum	48,0	13,0	7,0

In der Verteilung nach GA lag das Verhältnis Primiparae zu Multiparae bei etwa 60 % zu 40 %.

Tab. 4: Parität nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
Kinder v. Primiparae (n= 1397)	15 (60,0 %)	145 (62,5 %)	257 (65,4 %)	980 (55,9 %)
Kinder v. Multiparae (n= 1007)	10 (40,0 %)	87 (37,5 %)	136 (34,6 %)	774 (44,1 %)

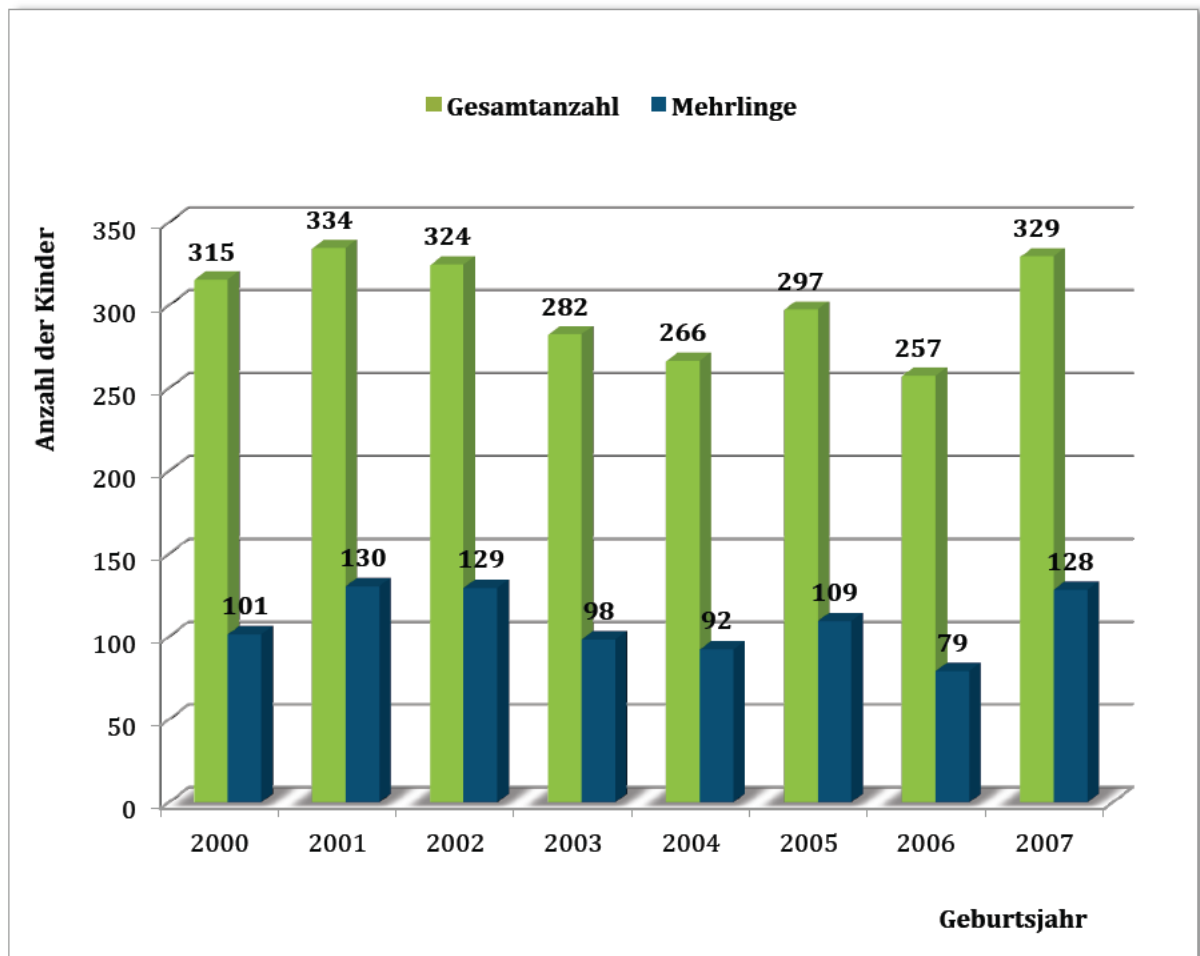
Tab. 5: Parität zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
Kinder v. Primiparae (n= 145)	27 (49,1 %)	32 (65,3 %)	86 (67,2 %)
Kinder v. Multiparae (n= 87)	28 (50,9 %)	17 (34,7 %)	42 (32,8 %)

4.1.3 Anzahl der Kinder und Mehrlingsgraviditäten

Insgesamt wurden Daten von 2404 Kindern, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2007 im Klinikum Großhadern mit einem Gestationsalter zwischen 23 0 und 36 6 SSW geboren worden sind, sowie die Daten ihrer Mütter ausgewertet. Dabei wurden die meisten Frühgeborenen 2001 entbunden (n= 334), 2006 kamen am wenigsten Kinder zur Welt (n= 257).

Abb. 6: Anzahl der Frühgeborenen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2007;
Gesamtkollektiv n= 2404



Im Kollektiv fanden sich 1538 Einlinge (64,0 %), 755 Kinder aus Zwillings- (31,4 %) und 111 Kinder aus Drillingschwangerschaften (4,6 %).

Tab. 6: Anteil der Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften am Gesamtkollektiv (n= 2404)

	<i>n</i>	%
Einlinge	1538	64,0
Zwillinge	755	31,4
Drillinge	111	4,6

4.1.4 Gestationsalter (GA) bei Geburt

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer in diesem Kollektiv betrug 33 Wochen und zwei Tage (Median 34 - 3) mit einem minimalen GA von 23 - 0 SSW und einem maximalen von 36 - 6 SSW. Die Tragzeit einer Einlingsgravidität dauerte durchschnittlich 33 - 2 SSW (Median 34 - 4), die einer Geminigravidität 33 - 3 SSW (Median 34 - 4) und die einer Drillinggravidität 31 - 1 SSW (Median 32 - 0).

Insgesamt kamen mit 73,0 % die meisten Kinder zwischen der 33. und 37. SSW zur Welt. Am wenigsten Kinder (1,0 %) wurden in der 24. SSW geboren.

Tab. 7: Verteilung der Geburtenanzahl nach GA bei Geburt (n= 2404)

<i>Gestationsalter</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
23 + 0 bis 23 + 6	25	1,0
24 + 0 bis 24 + 6	55	2,3
25 + 0 bis 25 + 6	49	2,0
26 + 0 bis 27 + 6	128	5,3
28 + 0 bis 31 + 6	393	16,3
32 + 0 bis 36 + 6	1754	73,0

In den nachfolgenden Tabellen wurden die Frühgeborenen nach GA bei Geburt in vier Gruppen eingeteilt: < 24 - 0 SSW, 24 - 0 bis 27 - 6 SSW, 28 - 0 bis 31 - 6 SSW und 32 - 0 bis 36 - 6 SSW. Dabei machen die Mehrlingsgeburten < 24 - 0 SSW 36,0 %, von 24 - 0 bis 27 - 6 SSW 30,6 %, von 28 - 0 bis 31 - 6 SSW 41,7 %, und von 32 - 0 bis 36 - 6 SSW 35,7 % aus.

Tab. 8: Anzahl der Einlinge und Mehrlinge verteilt nach GA bei Geburt, n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u>≤24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
Einlinge (n= 1538)	16 (64,0 %)	161 (69,4 %)	233 (58,3 %)	1128 (64,3 %)
Mehrlinge (n= 866)	9 (36,0 %)	71 (30,6 %)	160 (41,7 %)	626 (35,7 %)

Da besonders für die sehr kleinen Frühgeborenen zwischen der 25. und 28. SSW, die eine in diesem Kollektiv für eine statistische Auswertung suffiziente Anzahl erreichten, ein hohes Risiko für Mortalität und Morbidität besteht, wurden diese in drei Untergruppen unterteilt (in Tabelle 4 dunkel hinterlegt): 25. (n= 55), 26. (n= 49) und 27. bis 28. SSW (n= 128). Der Anteil der Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften beträgt dabei 25,4 %, 44,9 % und 27,3 %.

Tab. 9: Anzahl der Einlinge und Mehrlinge zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
Einlinge (n= 161)	41 (74,6 %)	27 (55,2 %)	93 (73,7 %)
Mehrlinge (n= 71)	14 (25,4 %)	22 (44,9 %)	35 (27,3 %)

4.1.5 Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden im Kollektiv mehr Jungen (54,1%) als Mädchen geboren. Machen bei den sehr kleinen Frühgeborenen unter 26 + 0 SSW noch die Mädchen die Mehrheit aus, so sind es bei den älteren Kindern die Jungen, die dominieren.

Tab. 10: Geschlechterverteilung nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
weiblich (n= 1129)	14 (66,0 %)	108 (46,6 %)	189 (48,1 %)	818 (46,6 %)
männlich (n= 1275)	11 (44,0 %)	124 (53,4 %)	204 (51,9 %)	936 (53,4 %)

Tab.11: Geschlechterverteilung zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
weiblich (n= 108)	31 (56,4 %)	21 (55,1 %)	56 (43,8 %)
männlich (n= 124)	24 (43,6 %)	28 (44,9 %)	72 (56,2 %)

4.1.6 Kindslage

Zum Zeitpunkt der Geburt befand sich die Mehrheit (75,0 %) der Feten in Schädellage (SL). 22,0 % (n= 519) wurden aus Beckenendlage (BEL) und 3,0 % (n= 80) aus Querlage (QL) entbunden. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden zur Auswertung nach GA Beckenendlage und Querlage als eine Variable zusammengefasst. Dabei fiel mit 52,0 % eine gehäufte Entbindung aus BEL/QL bei Kindern auf, die in der 24. SSW geboren worden sind. Danach nahm der Anteil der BEL/QL-Geburten bis 36 + 6 SSW auf 20,1 % stetig ab.

Tab. 12: Kindslage nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
Schädellage (n= 1805)	12 (48,0 %)	136 (58,6 %)	255 (64,9 %)	1402 (79,9 %)
BEL/QL (n= 599)	13 (52,0 %)	96 (41,4 %)	138 (35,1 %)	352 (20,1 %)

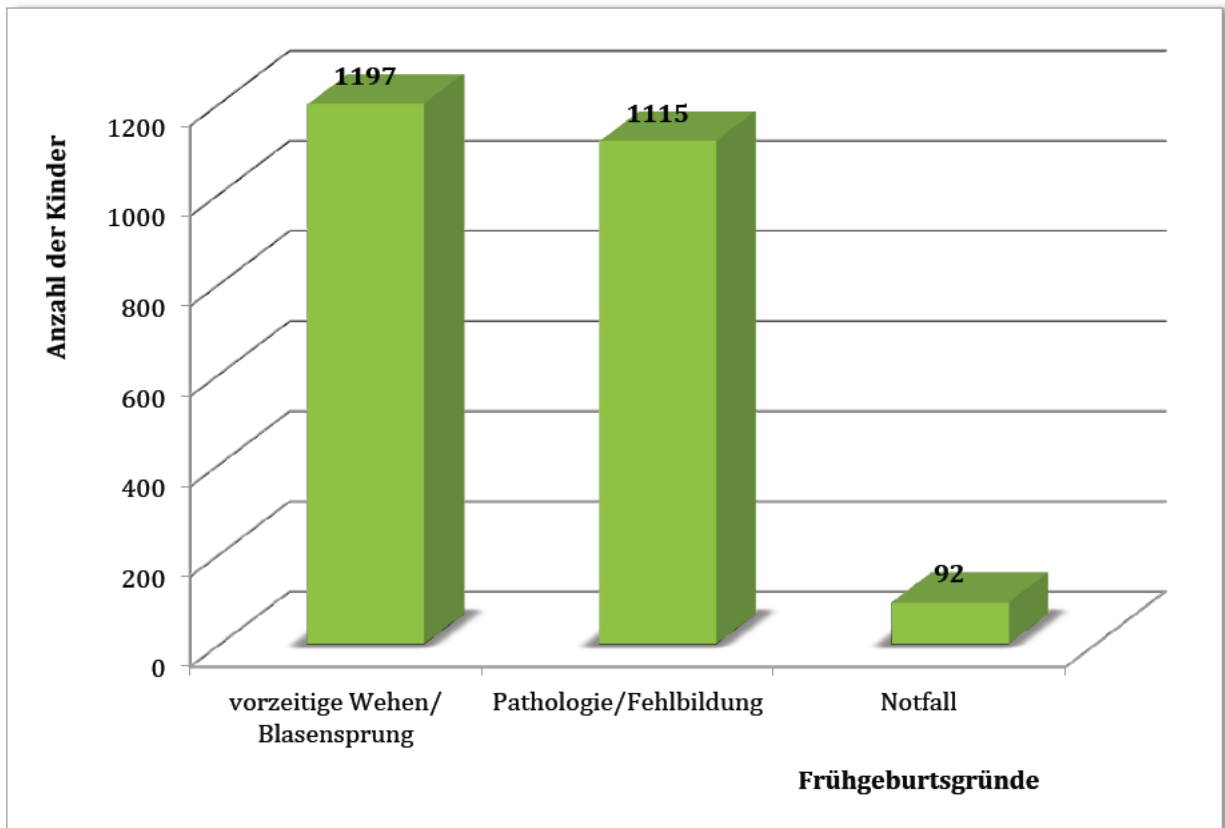
Tab. 13: Kindslage zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
Schädellage (n= 136)	28 (50,9 %)	32 (65,3 %)	76 (59,6 %)
BEL/QL (n= 96)	27 (49,1 %)	17 (34,7 %)	52 (41,4 %)

4.1.7 Frühgeburtsgründe

Bei fast 50 % aller Kinder kam es zu spontanen Frühgeburtsbestrebungen mit vorzeitigen Wehen oder vorzeitigem Blasensprung. Bei 1115 Frühgeborenen, und somit 46,4 % des Kollektivs, wurde die Schwangerschaft wegen mütterlicher bzw. kindlicher Pathologie oder fetaler Fehlbildung frühzeitig beendet. Dazu zählten hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (Gestationshypertonie, Präeklampsie, Pfropfpräeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom), Plazentainsuffizienz/IUGR, Plazenta praevia bzw. sonstige vaginale Blutungen, Amnioninfektionssyndrom/Fieber sub partu, maternale und fetale Erkrankungen sowie Schwangerschaftsbeendigung bei monoamnioten Geminigraviditäten. Bei 3,8 % kam es wegen eines akuten Notfalls zur Frühgeburt. Inkludiert wurden u. a. Plazentalösungen, Uterusrupturen und Nabelschnurvorfälle.

Abb. 7: Frühgeburtsgründe; n= 2404



Vorzeitige Wehen und/oder vorzeitiger Blasensprung waren unter 24 0 SSW und zwischen 32 0 und 36 6 SSW mit 64,0 bzw. 56,6 % die Hauptgründe für eine Frühgeburt. In den SSW 24 0 bis 27 6 bzw. 28 0 bis 32 6 lag der Anteil der spontanen Frühgeburtsbestrebungen an der frühzeitigen Entbindung bei 26,7 % bzw. 32,3 %.

Bei Frühgeburtsbestrebungen vor 24 0 SSW wurde aufgrund der nicht zu erwartenden Lebensfähigkeit des Kindes z. T. bewusst auf eine schwangerschaftserhaltende Therapie verzichtet. Ähnlich verhielt es sich bei spontanem Geburtsbeginn in der Gruppe nach 32 0 SSW. Der hohe Anteil an vorzeitigen Wehen und/oder vorzeitigem Blasensprung bezieht sich hier am ehesten auf die Kinder, die nach 34 0 SSW entbunden worden sind. Bei diesen Müttern wurden aufgrund der fortgeschrittenen fetalen Reife keine schwangerschaftsverlängernden Maßnahmen durchgeführt.

Zwischen 24 0 und 27 6 SSW bzw. zwischen 28 0 und 31 6 SSW, mussten die meisten Kinder (65,5 % bzw. 60,6 %) aufgrund einer medizinischen Indikation (mütterliche bzw. kindliche Pathologie oder fetale Fehlbildung) verfrüht entbunden werden. Notfälle traten mit 16,3 % am häufigsten in der 26. SSW auf.

Tab. 14: Frühgeburtsgründe unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
spontane Frühgeburt (n= 1805)	16 (64,0 %)	62 (26,7 %)	127 (32,3 %)	992 (56,5 %)
Pathologie/Fehlbildung (n= 1115)	8 (32,0 %)	152 (65,5 %)	238 (60,6 %)	717 (40,9 %)
Notfall (n= 92)	1 (4,0 %)	18 (7,8 %)	28 (7,1 %)	45 (2,6 %)

Tab. 15: Frühgeburtsgründe zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
spontane Frühgeburt (n= 62)	18 (32,7 %)	10 (20,4 %)	34 (26,6 %)
Pathologie/Fehlbildung (n= 152)	35 (63,6 %)	31 (63,3 %)	86 (67,2 %)
Notfall (n= 18)	2 (3,6 %)	8 (16,3 %)	8 (6,2 %)

4.1.8 Vorzeitiger Blasensprung (PROM) und Latenzzeit

Ein vorzeitiger Blasensprung (premature ruptur of membranes = PROM) wurde bei 870 Frühgeborenen beobachtet, das entspricht 36,2 % des Gesamtkollektivs. Die Schwangerschaft konnte bei 869 dokumentierten Kindern mit PROM zwischen zwölf Minuten und 3106 Stunden, im Mittel 136 Stunden (Median 16), d. h. fünf Tage und 16 Stunden aufrechterhalten werden.

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, wurde bei Frühgeburtsbestrebungen insbesondere bei PROM unter 24 0 SSW vor allem ein palliatives Vorgehen gewählt, nach 24 0 SSW jedoch auf die Erhaltung der Schwangerschaft gesetzt. Sind es zwischen 23 0 und 23 6 SSW

noch 44,0 % mit PROM und einer durchschnittlichen Latenzzeit von 324 Stunden, so fällt der Anteil auf 30,3 % und eine Latenzzeit von 258 Stunden im Kollektiv der Kinder, die zwischen 28 0 und 31 6 SSW geboren worden sind. Ab 34 0 SSW wird im Klinikum Großhadern bei Frühgeburtsbestrebungen auf eine Prolongation der Schwangerschaft verzichtet. Hier lag der Anteil an PROM bei 37,3 % ab 32 0 SSW. Die durchschnittliche Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt beträgt bei diesen späten Frühgeborenen 81 Stunden.

Tab. 16: PROM unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u>≤24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
kein PROM (n= 1129)	14 (56,0 %)	146 (62,9 %)	274 (69,7 %)	1100 (62,7 %)
PROM (n= 1275)	11 (44,0 %)	86 (37,1 %)	119 (30,3 %)	654 (37,3 %)
Latenzzeit in h (Median)	324 (71)	362 (217)	258 (85)	81 (11)

Tab. 17: PROM zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
kein PROM (n= 108)	34 (61,8 %)	31 (63,3 %)	81 (63,3 %)
PROM (n= 124)	21 (38,2 %)	18 (36,7 %)	47 (36,7 %)
Latenzzeit in h (Median)	360 (112)	503 (357)	307 (162)

4.1.9 Intrauterine Infektion

Die intrauterine Infektion ist ein entscheidender Faktor, der zu Frühgeburtsbestrebungen führen kann. Es wurden im Gesamtkollektiv 1879 Plazenten zur histologischen Untersuchung ins pathologische Institut verschickt. Bei 525 Geburten lag keine Plazentahistologie vor. Diese Plazenten mit unauffälliger Histologie wurden, da präpartal nur in sieben Fällen ein Anhalt auf ein Amnioninfektionssyndrom vorlag mit den unauffälligen Plazenten zusammengefasst. In ca. 9 % der Fälle, nämlich bei 215 Plazenten, konnten histopathologisch Infektionszeichen nachgewiesen werden.

Betrachtet man die bzgl. intrauteriner Infektion ausgewerteten Zahlen, so wird deutlich, dass die Inzidenz von Infektionen an Amnion, Chorion, Dezidua oder Plazenta mit steigendem GA abnimmt. So fand man bei der histopathologischen Untersuchung der Plazenten bzw. der Eihäute der 25 Geburten unter 24 0 SSW bei etwa der Hälfte (n= 12) Infektionszeichen. Bei den folgenden Geburten fanden sich stetig weniger Anzeichen einer Entzündung: In der 26. SSW waren es nur noch 36,7 %, in der 27. bis 28. SSW 31,2 %, zwischen der 29. bis 32. SSW eine deutliche Reduktion auf 12,7 % und bei Geburten bis zur 37. SSW fanden sich nur noch bei 3,5 % der Plazenten eine histologisch beweisbare Infektion.

Tab. 18: Plazentahistologie unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
keine intrauterine Infektion(n= 2189)	13 (52,0 %)	140 (68,3 %)	343 (87,3 %)	1693 (96,5 %)
intrauterine Infektion (n= 215)	12 (48,0 %)	92 (39,7 %)	50 (12,7 %)	61 (3,5 %)

Tab. 19: Plazentahistologie zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
keine intrauterine Infektion (n= 140)	21 (38,2 %)	31 (63,3 %)	88 (68,8 %)
intrauterine Infektion (n= 92)	34 (61,8 %)	18 (36,7 %)	40 (31,2 %)

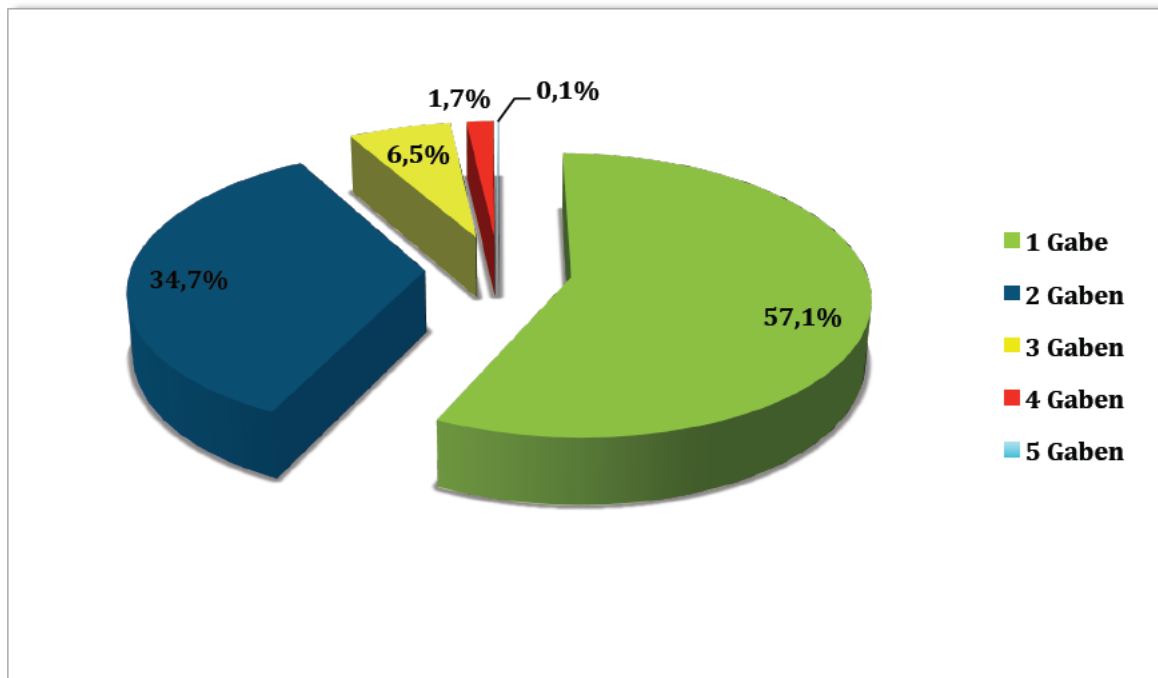
4.1.10 Antenatale Lungenreifeinduktion

Zur Induktion der fetalen alveolären Surfactant-Produktion zur Risikoreduktion eines Atemnotsyndroms und kindlicher Morbidität wurden Mütter von 1364 Kindern (56,7 %) mit mindestens einer Gabe Betamethason (Celestan® 12mg, i.m.) behandelt. Eine deutliche Wirkung auf die kindliche Surfactant-Produktion wurde 12 Stunden nach der ersten Gabe erwartet und als komplett gewertet.

Bei 779 (57,1 %) Feten wurden einmalig Kortikoide maternal verabreicht. Bei 473 Kindern (34,7 %) konnte die antenatale Steroidprophylaxe zwei Mal durchgeführt werden, bei 88 (6,5 %) drei Mal, bei 23 (1,7 %) vier Mal und bei einem Kind (< 0,1%) fünf Mal.

Bei 40 Kindern (2,9 %) wurde präpartal eine antenatale Steroidprophylaxe zwar begonnen, konnte jedoch nicht länger als zwölf Stunden einwirken, da frühzeitig entbunden werden musste. Diese Patienten wurden nicht zum Kollektiv „Steroidprophylaxe erhalten“ gezählt.

Abb. 8: Anzahl der antenatalen Kortikosteroidgaben; n= 1364



Vor der 24. SSW ist die Entwicklung der fetalen Lunge noch nicht genügend weit fortgeschritten, um eine Stimulation der funktionellen Reifung sinnvoll erscheinen zu lassen. So wurde in diesem Kollektiv bei drohender Frühgeburt unter 24 0 SSW in über der Hälfte der Fälle auf eine antenatale Steroidprophylaxe bewusst verzichtet bzw. war die komplette Durchführung bei nicht aufzuhaltenden Geburtsbestrebungen nicht möglich. Zur Senkung der fetalen Mortalität bzw. Morbidität haben dennoch im individuellen Fall die Mütter von elf Kindern (44,0 %) mit einem GA bei Geburt von unter 24 0 SSW mindestens eine Kortikoid-Gabe erhalten. Im Durchschnitt 85,5 % der Schwangeren, die zwischen 24 0 und 27 6 SSW entbunden wurden, erhielten präpartal eine Betamethason-Gabe. Dies geschah zum einen mit der Intention die Schwere eines Respiratory Distress Syndroms zu mindern und zum anderen, intraventrikuläre Hirnblutungen und die Mortalität zu senken. So verdoppelte sich der Anteil der Lungenreifeinduktionen, im Vergleich zur Gruppe der 24. SSW, auf 89,1 % in der 25. SSW und auf 89,8 % in der 26. bis 28. SSW. Die Behandlung der Mütter mit Glukokortikoiden wurde auch in 90,6 % der Fälle von 28 0 bis 32 0 SSW eingesetzt. Bei Geburten zwischen 32 0 und 36 6 SSW sank die Häufigkeit von pränatalen Glukokortikoid-Gaben, aus oben genannten Gründen, wieder auf 44,9 %. Die meisten Steroidgaben (91,4 %) wurden bei Kindern mit einem GA von 26 0 bis 27 6 SSW verabreicht.

Tab. 20: Antenatale Steroidprophylaxe (ANS) unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
keine ANS (n= 1040)	14 (66,0 %)	22 (9,5 %)	37 (9,4 %)	967 (55,1 %)
ANS (n= 1364)	11 (44,0 %)	210 (90,5 %)	356 (90,6 %)	787 (44,9 %)

Tab. 21: Antenatale Steroidprophylaxe zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
keine ANS (n= 22)	6 (10,9 %)	5 (10,2 %)	11 (8,6 %)
ANS (n= 210)	49 (89,1 %)	44 (89,8 %)	117 (91,4 %)

4.2 Geburtsmodi

Im Untersuchungszeitraum wurden 714 Kinder vaginal und 1690 per Sectio caesarea entbunden. Dies entspricht einer Quote von 29,7 % zu 71,3 %.

Unter 24 0 SSW dominierte mit 72,0 % der vaginale Geburtsmodus. Dies änderte sich jedoch ins Gegenteil bei Erreichen der Lebensfähigkeit der Kinder. So wurden zwischen 24 0 und 27 6 SSW 85,8 % aller Kinder per Schnittentbindung geboren; von 28 0 bis 31 6 SSW waren es sogar 91,9 %. Bei den moderaten Frühgeborenen bis 36 6 SSW lag der Anteil der durch Sectio entbundenen Kinder bei 64,0 %.

Abb. 9: Geburtsmodus unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

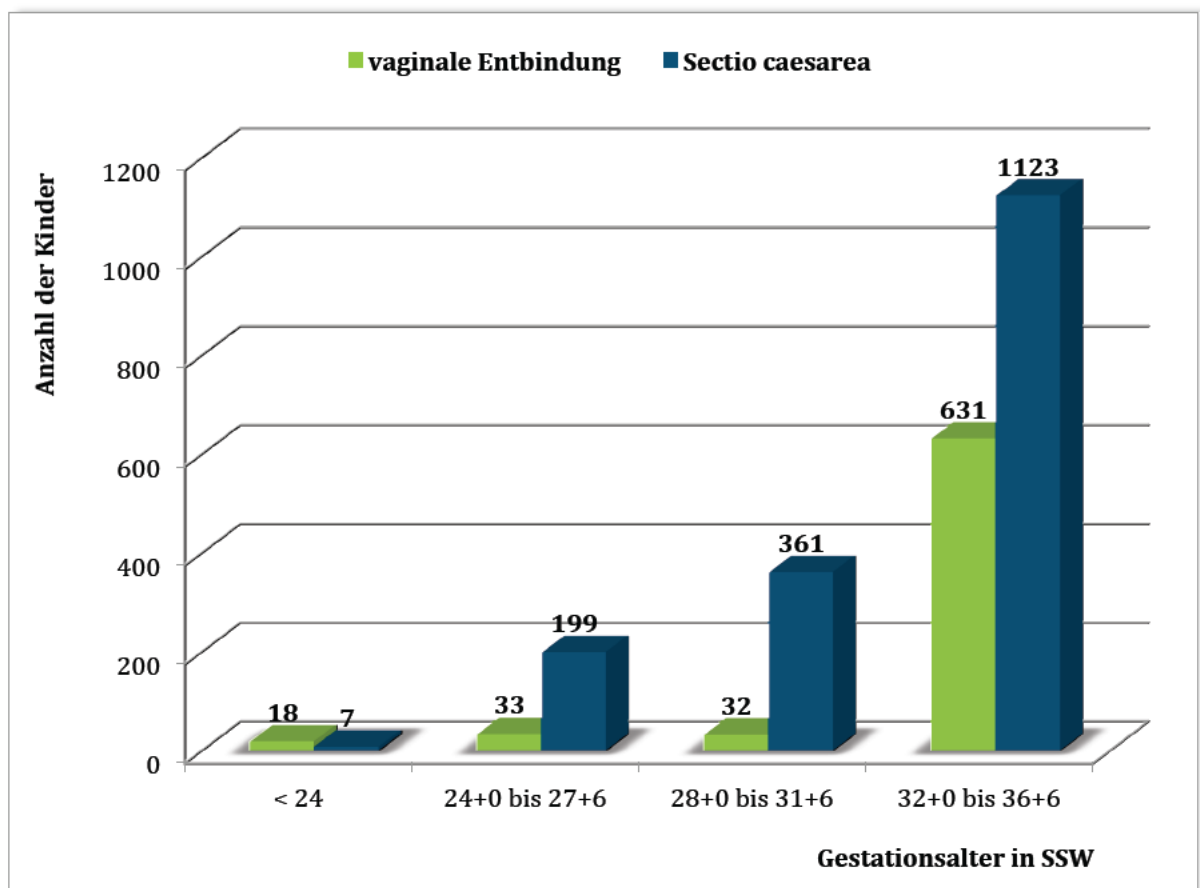
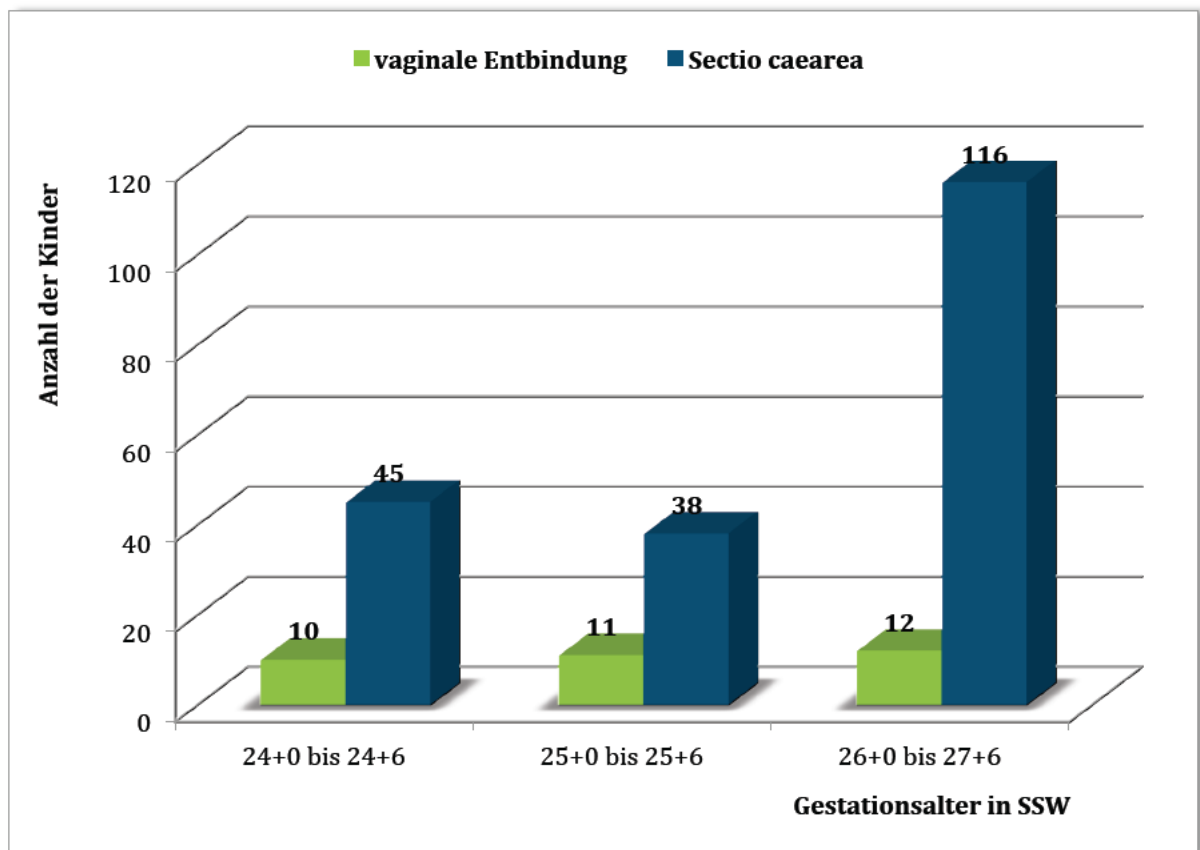


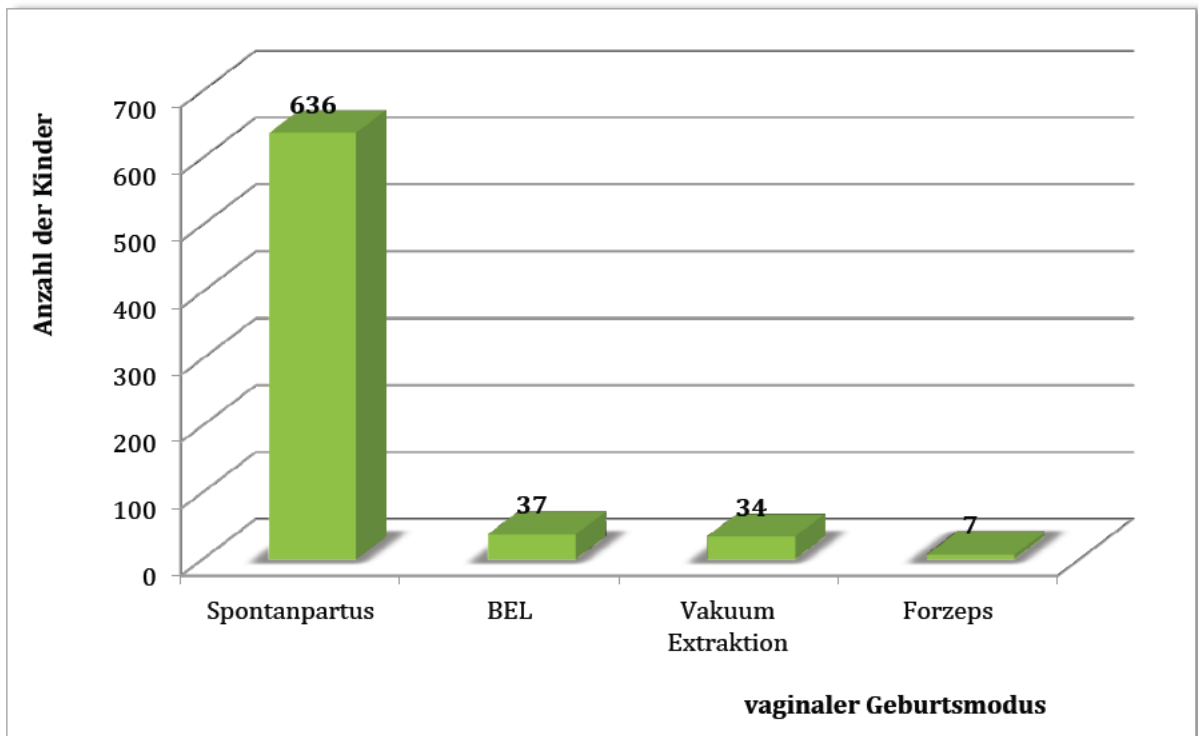
Abb. 10: Geburtsmodus zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232



4.2.1 Vaginale Entbindung

Bei den 714 Kindern, die vaginal entbunden worden sind, handelte es sich in 89,1 % der Fälle um spontan vaginale Entbindungen. 5,2 % der Kinder wurden aus vaginaler BEL geboren. Vaginal-operativ wurden insgesamt 5,7 % der vaginal geborenen Kinder entbunden, 34 durch eine Vakuumextraktion und sieben per Forceps.

Abb. 11: vaginale Geburtsmodi; n= 714



Bei den sehr kleinen Frühgeborenen unter 28 0 SSW wurde die Entscheidung relativ häufig, nämlich in 33,3 % bzw. 18,2 % der Fälle, für eine vaginale BEL-Geburt getroffen. In den beiden folgenden GA-Gruppen sank die Häufigkeit auf bis zu 2,2 %.

Zur Prävention von Hirnblutungen wird bei Frühgeborenen vor 34 0 SSW nach Leitlinien auf eine Vakuumextraktion (VE) verzichtet. So wurde in diesem Kollektiv eine VE nur bei Kindern durchgeführt, die bei Geburt ein GA von ≥ 32 0 SSW aufwiesen. Bei genaueren Analysen zeigte sich, dass die 34 Kinder aus der GA-Subgruppe 32 0 bis 36 6 SSW alle ein GA ≥ 34 0 SSW bei Geburt hatten.

Eine Entbindung per Forceps wurde nur in Einzelfällen, in einer für eine statistische Auswertung nicht relevanten Anzahl durchgeführt.

Tab. 22: vaginale Geburtsmodi unterteilt nach GA bei Geburt; n= 714

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	18	33	32	631
spontan (n= 646)	12 (66,7 %)	25 (75,8 %)	30 (93,7 %)	579 (91,8 %)
BEL (n= 27)	6 (33,3 %)	6 (18,2 %)	1 (3,1 %)	14 (2,2 %)
Vakuum (n= 34)	0	0	0	34 (5,4 %)
Forceps (n= 7)	0	2 (6,1 %)	1 (3,1 %)	4 (0,6 %)

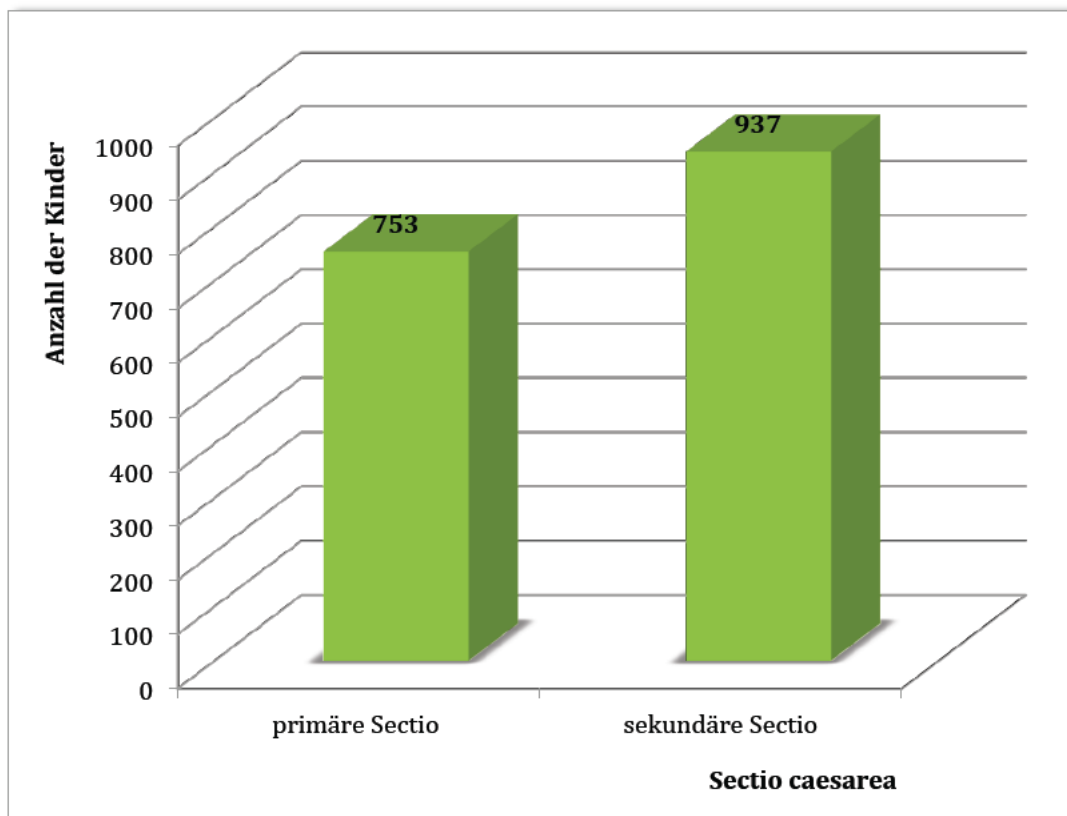
Tab. 23: vaginale Geburtsmodi zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 33

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	10	11	12
spontan (n=25)	7 (70,0 %)	8 (72,7 %)	10 (83,4 %)
BEL (n= 6)	3 (30,0 %)	2 (18,2 %)	1 (8,3 %)
Vakuum (n= 0)	0	0	0
Forceps (n = 2)	0	1 (9,1 %)	1 (8,3 %)

4.2.2 Sectio caesarea

Bei den 1690 frühgeborenen Kindern, die durch einen Kaiserschnitt entbunden worden sind, wurde in 44,6 % der Fälle, d. h. bei 753 Frühgeborenen, eine primäre Indikation gestellt; 937 wurden sekundär indiziert.

Abb. 12: Sectio caesarea; n= 1690



Unter 24 0 SSW wurde zu 85,7 % die Sectio sekundär indiziert. In der 25. SSW nahm die Häufigkeit bereits auf 75,5 % ab und fiel in der 26. SSW nochmals auf 52,6 %. Eine Zunahme der spontanen Geburtsbestrebungen zwischen 26 0 und 27 6 SSW bedingte wiederum auch ein erneutes Ansteigen der sekundären Kaiserschnitttrate auf 74,1 %.

Mit steigendem GA bei Geburt wurde vermehrt die primäre Indikation zur Sectio caesarea gestellt. So wurden zwischen 28 0 und 31 6 SSW 54,8 % sekundäre Kaiserschnitte durchgeführt, ab 32 0 SSW waren es 52,8 %.

Tab. 24: Indikation Sectio caesarea unterteilt nach GA bei Geburt; n= 1690

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	7	199	361	1123
primär (n= 753)	1 (14,3 %)	59 (29,7 %)	163 (45,2 %)	530 (47,2 %)
sekundär (n= 937)	6 (85,7 %)	140 (70,3 %)	198 (54,8 %)	593 (52,8 %)

Tab. 25: Indikation Sectio caesarea zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 199

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	45	38	116
primär (n= 59)	11 (24,5 %)	18 (47,4 %)	30 (25,9 %)
sekundär (n= 140)	34 (75,5 %)	20 (52,6 %)	86 (74,1 %)

4.2.3 Vaginaler Geburtsversuch (vGV)

Ein Versuch zur Durchführung einer vaginalen Geburt erfolgte mit 40,9 % bei 983 Kindern. Dies inkludierte die erfolgreichen Versuche bei 714 vaginalen Entbindungen, aber auch alle Geburten, bei denen der Geburtsverlauf in der Eröffnungsphase beobachtet, aktive Pressversuche in der Austreibungsphase durchgeführt bzw. geburtsunterstützende Maßnahmen angewendet wurden, und dies trotzdem zu einer sekundären Sectio führte.

Wie schon in den vorherigen Kapiteln erwähnt, wurden bei Geburtsbestrebungen vor 24 + 0 SSW nur sehr vereinzelt schwangerschaftsverlängernde Maßnahmen und kurative Therapien in diesem Stadium der Schwangerschaft durchgeführt. Dies spiegelte sich auch bei der Betrachtung der Ergebnisse zum vGV wider: So wurden unter 24 + 0 SSW noch zu 80,0 % der Fälle eine vaginale Geburt angestrebt. Dieses Vorgehen wurde ab der angenommenen

Lebensfähigkeit der Feten über 24 0 SSW auf 23,3 % reduziert und weiter zwischen 28 0 und 31 6 SSW auf 18,8 %. Ein erneuter Anstieg des vGV auf 47,6 % war bei Kindern, die ab 32 0 SSW geboren worden sind, zu verzeichnen.

Tab. 26: vGV unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
ohne vGV (n= 1421)	5 (20,0 %)	178 (76,7 %)	319 (81,2 %)	919 (52,4 %)
vGV (n= 983)	20 (80,0 %)	54 (23,3 %)	74 (18,8 %)	835 (47,6 %)

Tab. 27: vGV zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
ohne vGV (n= 1421)	42 (71,1 %)	34 (60,5 %)	102 (77,6 %)
vGV (n= 54)	13 (28,9 %)	15 (39,5 %)	26 (22,4 %)

4.2.4 Tatsächlicher Geburtsmodus bei vaginalem Geburtsversuch (vGV)

Da es sich bei dem vaginalen Geburtsversuch (vGV) um eine entscheidende Determinante des fetalen Outcomes in unserer Studie handelt, wurde diese in den folgenden Auswertungen zum Geburtsmodus als Bezugsparameter verwendet.

Die Erfolgsrate eines vGV entsprach im Gesamtkollektiv 67,5%. In den sehr frühen SSW (unter 24 0 SSW) wurde ein vGV in 90,0 % der Fälle erfolgreich mit einer vaginalen Geburt vollendet. Mit Anstieg des GA bis 31 6 SSW änderte sich dieser Trend: So endeten zunächst vaginal angestrebte Geburten zumeist in Sectiones. Waren es in der 25. SSW noch 76,9 %

vaginale Geburten nach einem vGV, so sank die Häufigkeit in der 26. SSW auf 73,3 % und fiel schließlich auf 46,1 % zwischen 26 - 0 und 27 - 6 SSW und auf 43,2 % zwischen 28 - 0 und 31 - 6 SSW. Ab 32 - 0 SSW war erneut ein deutlicher Anstieg der vaginalen Entbindungen nach vGV zu verzeichnen. So resultierten 75,6 % der vGV tatsächlich in vaginale Geburten.

Tab. 28: tatsächlicher Geburtsmodus bei vGV unterteilt nach GA bei Geburt; n= 983

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	20	54	74	835
Sectio caesarea (n= 269)	2 (10,0 %)	21 (38,9 %)	42 (56,8 %)	204 (24,4 %)
vaginale Entbindung (n= 714)	18 (90,0 %)	33 (61,1 %)	32 (43,2 %)	631 (75,6 %)

Tab. 29: tatsächlicher Geburtsmodus bei vGV zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 54

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	13	15	26
Sectio caesarea (n= 21)	3 (23,1 %)	4 (26,7 %)	14 (53,9 %)
vaginale Entbindung (n= 33)	10 (76,9 %)	11 (73,3 %)	12 (46,1 %)

4.3 Univariate Analyse präpartaler Parametern in Abhängigkeit von vaginalem Geburtsversuch und Gestationsalter

Um den Einfluss von potentiellen Confoundern abschätzen zu können, wurden einige präpartale Parameter - unter Berücksichtigung des Gestationsalters (GA)- auf ihre Auswirkungen auf den Geburtsmodus (vGV) geprüft.

4.3.1 Parität

Unter den Kindern, bei denen in der 26. SSW ein vGV durchgeführt wurde, waren 46,7 % Kinder, deren Mütter Multiparae waren. Im Vergleich dazu waren es in der Gruppe ohne vGV in dieser SSW nur 29,4 % ($p = 0,253$). In den anderen Subgruppen zum GA zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Tab. 30: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (Multiparität)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	Multiparität	n	Multiparität	n	Multiparität	n	Multiparität
vGV	20	8 (40,0 %)	54	25 (46,3 %)	74	28 (37,8 %)	835	376 (45,0 %)
kein vGV	5	2 (40,0 %)	178	62 (34,8 %)	319	108 (33,9 %)	919	398 (43,3 %)
p		1,000		0,149		0,588		0,471

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 31: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (Multi-
parität) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	Multi- parität	n	Multi- parität	n	Multi- parität
vGV	13	7 (53,8 %)	15	7 (46,7 %)	26	11 (37,8 %)
kein vGV	42	21 (50,0 %)	34	10 (29,4 %)	102	31 (30,4 %)
p	1,000		0,331		0,253	

4.3.2 Mehrlingsgravidität

Zeigten sich bei Mehrlingsgraviditäten vor 24 +0 SSW Frühgeburtsbestrebungen, so wurde versucht, die Mutter vaginal zu entbinden (45,0 % vGV vs. 0 % ohne vGV, $p=0,123$). Diese Tendenz findet sich außerdem in der 26. SSW (60,0 % vGV vs. 39,2 % ohne vGV, $p=0,217$), jedoch nicht in der 25. SSW bzw. zwischen 26 +0 und 27 +6 SSW. In der Subgruppe 28 +0 bis 31 +6 SSW ergab sich bzgl. des Geburtsmodus bei Mehrlingsgraviditäten kein Unterschied (40,5 % vGV vs. 40,7 % ohne vGV, $p=1,000$).

In den SSW 32 +0 bis 36 +6 befanden sich in der Gruppe der Kinder, in der versucht wurde, vaginal zu entbinden, signifikant weniger Mehrlinge als in der Gruppe der Kinder, bei denen kein vGV durchgeführt wurde (45,9 % vGV vs. 24,4 % ohne vGV, $p<0,001$).

Tab. 32: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (Mehrlingsgravidität)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	Mehrlinge	n	Mehrlinge	n	Mehrlinge	n	Mehrlinge
vGV	20	9 (45,0 %)	54	16 (29,6 %)	74	30 (40,5 %)	835	204 (24,4 %)
kein vGV	5	0	178	55 (30,9 %)	319	130 (40,7 %)	919	422 (45,9 %)
p	0,123		1,000		1,000		< 0,001	

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 33: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (Mehrlingsgravidität) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	Mehrlinge	n	Mehrlinge	n	Mehrlinge
vGV	13	2 (15,4 %)	15	9 (60,0 %)	26	5 (19,2 %)
kein vGV	42	12 (28,6 %)	34	13 (39,2 %)	102	30 (29,4 %)
p	0,477		0,217		0,337	

4.3.3 Geschlecht

Betrachtet man bei den Auswertungen zum Geburtsmodus das Geschlecht, so scheint dieser Parameter keinen Einfluss auf die Entscheidung über den Geburtsmodus zu haben. Allein in der Subgruppe 26 0 bis 27 6 SSW wurden bei männlichen Feten signifikant weniger vaginale Geburtsversuche unternommen (40,5 % vGV vs. 60,8 % ohne vGV; $p=0,048$). Unter 24 0 SSW befanden sich etwa gleich viele Jungen in beiden Geburtsmodi-Gruppen. Bei den Jungen, die in der 25. SSW geboren worden sind, wurden wiederum mehr vGV unternommen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (53,8 % vGV vs. 40,5 % ohne vGV, $p=0,525$). Auch zwischen 28 0 bis 31 6 SSW setzte sich dieser Trend fort (59,5 % vGV vs. 50,2 % ohne vGV, $p=0,158$). Bis zur 37. SSW zeigte sich kein relevanter Unterschied.

Tab. 34: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (Geschlecht)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	männlich	n	männlich	n	männlich	n	männlich
vGV	20	9 (45,0 %)	54	26 (48,1 %)	74	44 (59,5 %)	835	452 (54,1 %)
kein vGV	5	2 (40,0 %)	178	98 (55,1 %)	319	160 (50,2 %)	919	484 (52,7 %)
P	1,000		0,437		0,158		0,565	

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 35: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (Geschlecht) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	männlich	n	männlich	n	männlich
vGV	13	7 (53,8 %)	15	9 (60,0 %)	26	10 (40,5 %)
kein vGV	42	17 (40,5 %)	34	19 (55,9 %)	102	62 (60,8 %)
P	0,525		1,000		0,048	

4.3.4 Kindslage

Kam es zu Frühgeburtsbestrebungen vor 24 +0 SSW, so hatte die Lage des Kindes auf die Entscheidung über den Geburtsmodus kaum einen Einfluss. 50,0 % der Kinder, bei denen ein vGV durchgeführt wurde, lagen zum Zeitpunkt der Geburt in Beckenend- oder Querlage. Bei Kindern, die ohne vGV zur Welt gekommen sind, waren es 60,0 % ($p=1,000$). Signifikante Unterschiede zeigten sich ab der 27. und 28. SSW: Der Anteil der BEL/QL bei Kindern mit vGV betrug 23,1 %, ohne vGV hingegen 45,1 % ($p=0,046$). Noch deutlichere Ergebnisse lieferten die Analysen der Subgruppen 28 +0 bis 31 +6 SSW und 32 +0 bis 36 +6 SSW: 23,1 % der Kinder mit vGV lagen in der Kohorte ab 28 +0 SSW nicht in Schädellage, ohne vGV waren es 37,9 % ($p=0,015$). Ab 32 +0 SSW wurde bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Ge-

burt in BEL/QL lagen, nur noch in wenigen Fällen eine vaginale Geburt versucht. Der Anteil dieser Kinder lag in der Gruppe vGV bei 6,6 %, in der Gruppe ohne vGV hingegen bei 32,3 % ($p < 0,001$).

Tab. 36: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (Kindslage)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	BEL/QL	n	BEL/QL	n	BEL/QL	n	BEL/QL
vGV	20	10 (50,0 %)	54	15 (27,8 %)	74	17 (23,0%)	835	55 (6,6 %)
kein vGV	5	3 (60,0 %)	178	81 (37,9 %)	319	121 (37,9 %)	919	297 (32,3 %)
p	1,000		0,027		0,015		<0,001	

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 37: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (Kindslage) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	Multiparität	n	Multiparität	n	Multiparität
vGV	13	5 (38,5 %)	15	4 (26,7 %)	26	6 (23,1 %)
kein vGV	42	22 (52,4 %)	34	13 (38,2 %)	102	46 (45,1 %)
p	0,528		0,526		0,046	

4.3.5 Frühgeburtsgründe

Bei der Entscheidung über den Geburtsmodus spielten die Gründe, die zu einer Frühgeburt geführt haben, eine signifikante Rolle. So waren unter den 20 Kindern mit einem GA unter 24 + 0 SSW, bei denen der Versuch durchgeführt wurde, vaginal zu entbinden, 75,0 % mit spontanen Geburtsbestrebungen, 25,0 % mit Fehlbildungen und/oder fetalen oder maternalen Pathologien und kein Kind, das wegen eines Notfalls entbunden werden musste. Unter

den fünf Kindern, bei denen kein vGV unternommen wurde, befanden sich 20,0 % der Kinder mit spontanen Frühgeburtsbestrebungen, 60,0 % mit Fehlbildungen und/oder fetalen oder maternalen Pathologien und 20,0 %, die aufgrund eines Notfalls vorzeitig geboren wurden ($p = 0,024$).

In den SSW 24 0 bis 27 6 enthielt die Gruppe mit vGV 64,8 % Kinder, die spontane Frühgeburtsbetreibungen aufwiesen; in der Gruppe ohne vGV waren es 15,2 %. Der größte Teil der Kinder, nämlich 77,0 %, bei denen in diesem GA (24 0 bis 27 6 SSW) kein vGV durchgeführt wurde, waren Kinder, deren Mütter aus medizinischer Indikation, d. h. aufgrund fetaler Fehlbildungen und/oder fetaler oder maternaler Pathologien entbunden werden mussten. Bei diesen Kindern wurde nur in 27,8 % der Fälle eine vaginale Entbindung versucht. Bei Notfällen gab es in dieser Subgruppe bzgl. des Geburtsmodus keinen wesentlichen Unterschied (13,3 % vGV vs. 17,6 % ohne vGV).

Bis 31 6 SSW änderte sich im Vergleich zu den vorangegangenen SSW am Anteil der jeweiligen Frühgeburtsgründe in den Gruppen vGV vs. ohne vGV kaum etwas. So lag der Anteil der spontanen Frühgeburtsbestrebungen in diesem GA bei Kindern mit vGV bei 74,3 %, unter den ohne vGV entbundenen Kindern bei 22,6 %. Eine Beendigung der Schwangerschaft aufgrund einer medizinischen Indikation musste in der Gruppe vGV in 23,0 % und in der Gruppe ohne vGV in 69,3 % der Fälle durchgeführt werden. Bei Notfällen wurde in diesem Zeitraum des GA tendenziell weniger versucht eine vaginale Geburt durchzuführen (2,7 % vGV vs. 8,2 % ohne vGV).

Der Anteil der spontanen Frühgeborenen an der Gruppe ohne vGV nahm ab der 32 0 SSW tendenziell zu. So stieg der Wert auf 37,1 %. Der Anteil der Frühgeborenen an der Gruppe vGV blieb hingegen relativ konstant bei 78,0 %. Die relative Anzahl der Kinder, die vorzeitig wegen eines medizinischen Grundes entbunden werden mussten, blieb in der Gruppe vGV mit 19,9 % und in der Gruppe ohne vGV mit 60,0 %, verglichen zum Vorwert, ebenfalls stabil. Bei Entbindungen, die aufgrund von Notfällen durchgeführt werden mussten, ergab sich kein Unterschied.

Mit einem jeweiligen p-Wert von $<0,05$ konnte in allen GA-Subgruppen eine signifikante Assoziation zwischen Frühgeburtsgründen und vGV nachgewiesen werden.

Tab. 38: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (Frühgeburtsgründe)

GA in SSW	<24+0*				24+0 – 27+6				28+0 – 31+6				32+0 – 36+6			
	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall
vGV	20	5 (75,0 %)	5 (25,0 %)	0	54	35 (64,8 %)	5 (27,8 %)	4 (7,4 %)	74	55 (74,3 %)	7 (23,0 %)	2 (2,7 %)	835	65 (78,0 %)	66 (9,9 %)	8 (2,2 %)
kein vGV	5	(20,0 %)	3 (60,0 %)	(20,0 %)	78	27 (5,2 %)	37 (77,0 %)	4 (7,9 %)	3 9	72 (22,6 %)	22 (69,3 %)	26 (8,2 %)	9 9	34 (37, %)	55 (60,0 %)	27 (2,9 %)
p	0,024				<0,001				<0,001				<0,001			

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshi fisches Management

Tab. 39: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (Frühgeburtsgründe) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

GA in SSW	24+0 – 24+6				25+0 – 25+6				26+0 – 27+6			
	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall	n	spontan	Pathologie/ Fehlbild.	Notfall
vGV	3	8 (6 ,5)	5 (38,5 %)	0	5	0 (66,7 %)	3 (20,0 %)	2 (3,3 %)	26	7 (65,4 %)	7 (26,9 %)	2 (7,7 %)
kein vGV	42	0 (23,8 %)	30 (7 ,4 %)	2 (4,8 %)	34	0	28 (82,4 %)	6 (7,6 %)	02	7 (6,7 %)	79 (77,5 %)	6 (5,9 %)
p	0,036				<0,001				<0,001			

4.3.6 Vorzeitiger Blasensprung (PROM)

Wurde ein vorzeitiger Blasensprung nachgewiesen, so kam es in der Hälfte der Fälle unter 24 + 0 SSW zum Versuch einer vaginalen Geburt. Nur ein Kind (20 %) wurde zu diesem Zeitpunkt ohne vGV entbunden. Aufgrund der geringen Fallzahl zeigte sich jedoch keine Signifikanz ($p = 0,341$). Bis 27 + 6 SSW war kein relevanter Unterschied erkennbar, ab 28 + 0 SSW wurde dieser jedoch bedeutender: bei Kindern mit vGV lag zu 39,2 % bis 31 + 6 SSW ein PROM vor und ohne vGV nur bei 28,2 % ($p = 0,069$). Bis 36 + 6 SSW waren es mit vGV 50,9 % mit und 24,9 % ohne PROM ($p < 0,001$).

Tab. 40: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (PROM)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	PROM	n	PROM	n	PROM	n	PROM
vGV	20	10 (50,0 %)	54	21 (38,9 %)	74	29 (39,2 %)	835	425 (50,9 %)
kein vGV	5	1 (20,0 %)	178	65 (36,5 %)	319	90 (28,2 %)	919	229 (24,9 %)
p	0,341		0,750		0,069		<0,001	

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 41: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (PROM) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	PROM	n	PROM	n	PROM
vGV	13	4 (30,8 %)	15	6 (40,0 %)	26	11 (42,3 %)
kein vGV	42	17 (40,5 %)	34	12 (35,3 %)	102	36 (35,3 %)
p	0,745		0,759		0,505	

4.3.7 Intrauterine Infektion

Intrauterine Infektionen kamen insgesamt häufiger bei Kindern vor, deren Geburt vaginal angestrebt wurde. Jedoch ist zu bedenken, dass v. a. bei reiferen Frühgeborenen nicht alle Plazenten untersucht worden sind bzw. die der Kinder mit 34 0 SSW und älter als unauffällig gewertet wurden.

Besonders auffällig ist der Unterschied bei Kindern, die zwischen 26 0 und 27 6 SSW geboren worden sind: So wiesen 53,8 % Plazenten von Kindern, die per vGV geboren worden sind, Infektionszeichen auf, wohingegen es bei Kindern ohne vGV 27,1 % waren ($p=0,017$). Auch bei Kindern mit einem GA zwischen der 24. und 25. SSW ist der Unterschied bemerkenswert: So waren unter der 24. SSW mit vGV 57,9 % infizierte Plazenten und ohne vGV 25,0 %, in der 25. SSW mit vGV 75,0 % und ohne vGV 58,5 %. Die Ergebnisse waren aber statistisch nicht signifikant ($p=0,317$ bzw. $p=0,500$). Diese Tendenz war ebenfalls zwischen 32 0 und 36 6 SSW (6,3 % vGV vs. ohne vGV 3,9 %; $p=0,060$) erkennbar.

Tab. 42: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (intrauterine Infektion)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	intrauterine Infektion	n	intrauterine Infektion	n	intrauterine Infektion	n	intrauterine Infektion
vGV	19	11 (57,9 %)	53	29 (54,7 %)	67	12 (17,9 %)	505	32 (6,3 %)
kein vGV	4	1 (25,0 %)	171	62 (36,3 %)	311	38 (12,2 %)	748	29 (3,9 %)
p		0,317		0,024		0,233		0,060

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 43: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern
(intrauterine Infektion) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	intrauterine Infektion	n	intrauterine Infektion	n	intrauterine Infektion
vGV	12	9 (75,0 %)	15	6 (40,0 %)	26	14 (53,8 %)
kein vGV	41	24 (58,5 %)	34	12 (35,3 %)	96	26 (27,1 %)
p	0,500		0,759		0,017	

4.3.8 Antenatale Lungenreifeinduktion

Eine Korrelation zwischen Steroidgabe zur fetalen Lungenreifung und dem Geburtsmodus zeigte sich v. a. unter 24 0 SSW und ab 32 0 SSW. So wurde bei allen Kindern, deren Mütter unter 24 0 SSW Frühgeburtsbestrebungen aufwiesen und die daraufhin ohne vGV entbunden worden sind, eine antenatale Steroidprophylaxe durchgeführt. Wurde hingegen zunächst die Geburt vaginal versucht, so haben lediglich 30,0 % dieser Kinder eine Steroidprophylaxe erhalten ($p= 0,009$), was wiederum das palliative Vorgehen in dieser SSW erneut verdeutlicht. In den folgenden SSW war der Zusammenhang zwischen Steroidgabe und Geburtsmodus weniger bemerkenswert. Zwar wurde in der 25. SSW immer noch 16,0 % weniger Lungenreifung bei Kindern mit vGV verabreicht (76,9 % mit vGV vs. 92,9 % ohne vGV, $p= 0,136$), jedoch änderte sich dies ab der 26. SSW. In 93,3 % der Fälle erhielten dann Kinder mit vGV präpartal Betamethason, bei den Kindern ohne vGV waren es 88,2 % ($p= 1,000$). Auch in den Subgruppen 26 0 bis 27 6 SSW und 28 0 bis 31 6 SSW zeigte sich kein relevanter Unterschied.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Subgruppe 32 0 bis 36 6 SSW, so wird deutlich, dass unter den Kindern ohne vGV wesentlich mehr Glukokortikoide verabreicht worden sind (36,5 % vGV vs. 52,4 % ohne vGV, $p < 0,001$).

Tab. 44: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und präpartalen Parametern (antenatale Steroidprophylaxe)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	ANS	n	ANS	n	ANS	n	ANS
vGV	20	6 (30,0 %)	54	49 (90,7 %)	74	64 (86,5 %)	835	305 (36,5 %)
kein vGV	5	5 (100,0 %)	178	161 (90,4 %)	319	292 (91,5 %)	919	482 (52,4 %)
p	0,009		1,000		0,187		<0,001	

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 45: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von präpartalen Parametern (antenatale Steroidprophylaxe) zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	ANS	n	ANS	n	ANS
vGV	13	10 (76,9 %)	15	14 (93,3 %)	26	25 (96,2 %)
kein vGV	42	39 (92,9 %)	34	30 (88,2 %)	102	92 (90,2 %)
p	0,136		1,000		0,460	

4.4 Neonatologische Parameter

Das Kollektiv der 2404 Frühgeborenen wird im Folgenden nach neonatologischen Parametern und GA deskriptiv dargestellt und anschließend in Abhängigkeit zum Geburtsmodus und GA ausgewertet.

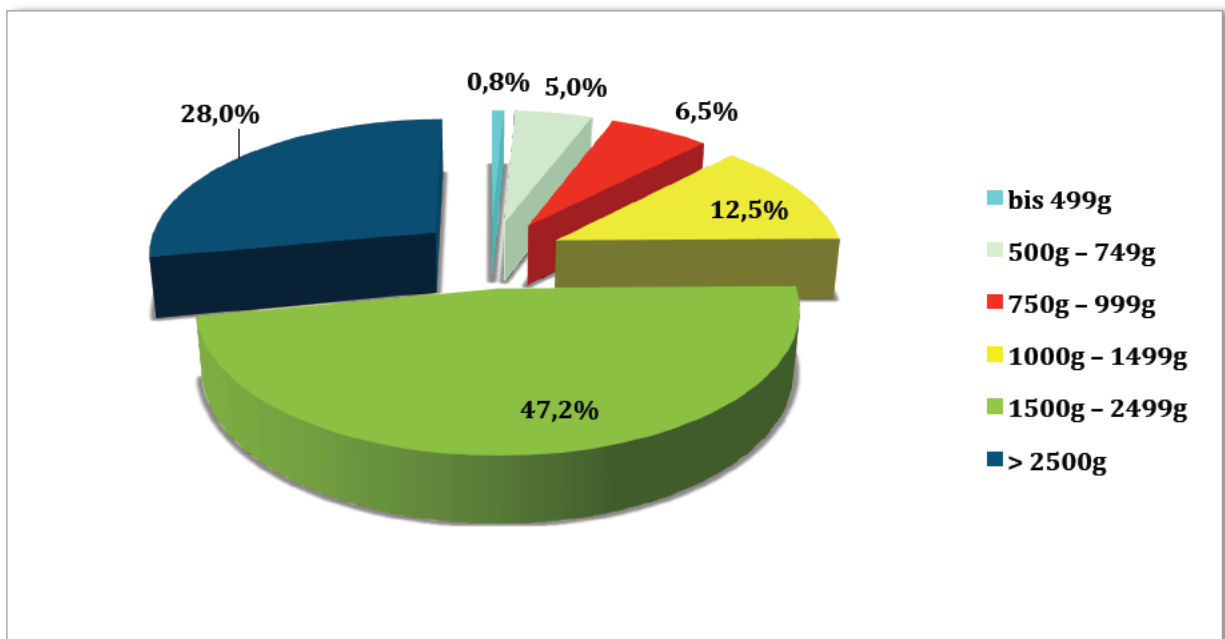
4.4.1 Geburtsgewicht

Fast die Hälfte der Kinder wies ein Geburtsgewicht von 1500 g bis 2499 g auf. Alle weiteren Verteilungen des Gewichtes der Kinder, sind in Tabelle 46 und Abbildung 13 dargestellt.

Tab. 46: Anteil der Frühgeborenen nach Geburtsgewicht kategorisiert, n= 2404

Geburtsgewicht kategorisiert	2404	%
bis 499 g	19	0,8
500 g – 749 g	120	5,0
750 g – 999 g	157	6,5
1000 g – 1499 g	301	12,5
1500 g – 2499 g	1134	47,2
> 2500 g	673	28,0

Abb. 13: Anteil der Frühgeborenen nach Geburtsgewichtsklassen in Prozent, n= 2404



4.4.2 Wachstumsretardierung

Im Gesamtkollektiv befanden sich 3,3 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile und 10,7 % mit einem Geburtsgewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile. Extrem Frühgeborene unter 24 0 SSW wiesen jeweils in 12,0 % der Fälle Wachstumsretardierungen unter der 3. und zwischen der 3. und 10. Perzentile auf. Blieb der Anteil der Kinder mit Wachstumsretardierungen zwischen der 3. und 10. Perzentile mit steigendem GA bis 36 6 SSW relativ konstant zwischen 9,2 und 13,8 %, so nahm der Anteil der Kinder mit Wachstumsretardierungen unter der 3. Perzentile tendenziell eher ab. Ab 24 0 bis 36 6 SSW lag der Anteil an SGA-Kindern unter der 3. Perzentile zwischen 1,5 und 3,5 %.

Tab. 47: Wachstumsretardierung nach Perzentile unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
<3. Perzentile (n= 79)	3 (12,0 %)	8 (3,4 %)	6 (1,5 %)	62 (3,5 %)
3. – 10. Perzentile (n=257)	3 (12,0 %)	32 (13,8 %)	61 (15,5 %)	161 (9,2 %)
>10. Perzentile (n=268)	19 (76,0 %)	192 (82,8 %)	326 (83,0 %)	1531 (87,6 %)

Tab. 48: Wachstumsretardierung nach Perzentile zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt;
n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
<3. Perzentile (n=8)	2 (3,6 %)	3 (6,1 %)	5 (2,3 %)
3. – 10. Perzentile (n=32)	8 (14,5 %)	8 (16,3 %)	16 (12,5 %)
>10. Perzentile (n=192)	45 (81,8 %)	38 (77,6 %)	109 (85,2 %)

4.4.3 Nabelschnur pH-Wert

Ein Nabelschnur-pH-Wert <7,1 wurde bei 14,3 % der Frühgeborenen unter 24 0 SSW festgestellt. In der 25. SSW waren es 3,8 %. In der 26. SSW stieg die Quote der Kinder mit einem pH <7,1 erneut auf 14,6 %. In den folgenden SSW blieb dieser Anteil bei Werten zwischen 1,6 und 3,1 % relativ stabil.

Bei fünf Patienten war die Bestimmung des Nabelschnur-pH-Wertes nicht sinnvoll, da sie intrapartal verstorben sind. Bei 24 Kindern wurde die Messung des pH-Wertes nicht durchgeführt.

Tab. 49: Nabelschnur-pH-Wert bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2375

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	21	224	387	1743
pH $\geq 7,1$ (n= 2321)	18 (85,7 %)	213 (95,1 %)	375 (96,9 %)	1715 (98,4 %)
pH <7,1 (n= 54)	3 (14,3 %)	11 (4,9 %)	12 (3,1 %)	28 (1,6 %)

Tab. 50: Nabelschnur-pH-Wert bei Frühgeborenen zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt;
n= 224

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	52	48	124
pH $\geq 7,1$ (n= 213)	50 (96,2 %)	41 (85,4 %)	122 (98,4 %)
pH <7,1 (n= 11)	2 (3,8 %)	7 (14,6 %)	2 (1,6 %)

4.4.4 Base Excess (BE)

Unter 24 + 0 SSW hatten Frühgeborene in 30,0 % der Fälle einen BE <-10. Dieser Anteil halbierte sich in der 25. SSW auf 15,4 % und stieg erneut auf 22,9 % in der 26. SSW an. In der 27. und 28. SSW waren 9,7 % der Kinder von einem BE <-10 betroffen. Bei den moderaten Frühgeborenen zwischen 28 + 0 und 36 + 6 SSW lag die Rate bei 10,9 bzw. 6,9 %.

Bei 30 Kindern wurde der BE nicht bestimmt.

Tab. 51: Base Excess bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2374

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	20	224	386	1744
normaler BE (n= 2174)	14 (70,0 %)	193 (86,2 %)	344 (89,1 %)	1623 (93,1 %)
BE <-10 (n= 200)	6 (30,0 %)	31 (13,8 %)	42 (10,9 %)	121 (6,9 %)

Tab. 52: Base Excess bei Frühgeborenen zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt;
n= 224

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	52	48	124
normaler BE (n= 193)	44 (84,6 %)	37 (77,1 %)	112 (90,3 %)
BE <-10 (n= 31)	8 (15,4 %)	11 (22,9 %)	12 (9,7 %)

4.4.5 5-Minuten-Apgar-Score

Über die Hälfte der Kinder unter 24 + 0 SSW (56,0 %), hatten einen 5-min-Apgar-Wert von ≤ 5 . In der 25. SSW waren es bereits nur noch 32,7 %, in der 26. SSW 28,6 % und in der 27. bis 28. SSW 19,5 %. Diese schlechten Apgar-Werte wiesen zwischen 28 + 0 und 31 + 6 SSW nur noch 8,9 % der Kinder auf; bis 36 + 6 SSW reduzierte sich der Anteil auf 1,8 %.

Tab. 53: 5-Minuten-Apgar-Score bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt;
n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
Apgar ≥ 6 (n= 2267)	11 (44,0 %)	175 (75,4 %)	358 (91,1 %)	1723 (98,2 %)
Apgar ≤ 5 (n= 137)	14 (56,0 %)	57 (24,6 %)	35 (8,9 %)	31 (1,8 %)

Tab. 54: 5-Minuten-Apgar-Score zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
Apgar ≥ 6 (n= 175)	37 (67,3 %)	35 (72,4 %)	103 (80,5 %)
Apgar ≤ 5 (n= 57)	18 (32,7 %)	14 (28,6 %)	25 (19,5 %)

4.4.6 Fehlbildung

Insgesamt wurden bei 3,4 % der Kinder Fehlbildungen diagnostiziert. Bei Kindern, die vor 24 0 SSW geboren wurden, waren keine Fehlbildungen nachweisbar. Zwischen 24 0 und 27 6 SSW wurde bei etwa jeweils gleich vielen Kindern leichte bzw. schwere Fehlbildungen diagnostiziert (3,9 % bzw. 3,4 %). Bis zur 32. SSW zeigten sich bei 2,5 % der Kinder schwere und bei 1,8 % leichte Dysplasien. Bis 36 6 SSW war der prozentuale Anteil leichter und schwerer Fehlbildungen gleich bei 1,4 %.

Tab. 55: Fehlbildungen bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
keine Fehlbildung (n= 2321)	25 (100 %)	215 (92,7 %)	376 (95,7 %)	1705 (97,2 %)
leichte Fehlbildung (n= 41)	0	9 (3,9 %)	7 (1,8 %)	25 (1,4 %)
schwere Fehlbildung (n= 42)	0	8 (3,4 %)	10 (2,5 %)	24 (1,4 %)

Tab. 56: Fehlbildungen zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
keine Fehlbildung (n= 215)	52 (94,5 %)	43 (87,8 %)	120 (93,8 %)
leichte Fehlbildung (n= 9)	1 (1,8 %)	4 (8,2 %)	4 (3,1 %)
schwere Fehlbildung (n= 48)	2 (3,6 %)	2 (4,1 %)	4 (3,1 %)

4.4.7 CRIB-Score

Der für die Langzeitprognose wichtige Parameter CRIB-Score wurde bei 2384 Kindern bestimmt, worunter sich 48 (ca. 2 %) mit einem Score von >10 befanden. Unter 24 0 SSW wiesen die Hälfte der Kinder den ungünstigen Score von >10 auf. In der 25. SSW waren es nur noch 35,3 % und in der 26. SSW 21,3 %. In den restlichen GA-Subgruppen reduzierte sich der Anteil der Kinder mit schlechtem CRIB-Score zwischen 26 0 und 27 6 SSW auf 4,0 % und fiel dann bis zur 37. SSW auf 0,1 % ab.

Ein CRIB-Score von 6-10 lag bei extrem kleinen Frühgeborenen zwischen 23 0 und 24 6 SSW in über der Hälfte der Fälle vor (50,0 % bzw. 60,8 %).

Diese Quote reduzierte sich - wie auch der Anteil der Kinder mit hohem CRIB-Score - mit zunehmendem GA und betrug zwischen 32 0 und 36 6 nur noch 0,7 %.

Tab. 57: CRIB-Score bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2384

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	16	224	391	1753
CRIB-Score 0-5 (n= 2206)	0	112 (50,0 %)	355 (90,8 %)	1739 (99,2 %)
CRIB-Score 6-10 (n= 130)	8 (50,0 %)	79 (35,3 %)	31 (7,9 %)	12 (0,7 %)
CRIB-Score >10 (n= 48)	8 (50,0 %)	33 (14,7 %)	5 (1,3 %)	2 (0,1 %)

Tab. 58: CRIB-Score zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 224

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	51	47	126
CRIB-Score 0-5 (n= 112)	2 (3,9 %)	22 (46,8 %)	88 (69,8 %)
CRIB-Score 6-10 (n= 79)	31 (60,8 %)	15 (31,9 %)	33 (26,2 %)
CRIB-Score >10 (n= 33)	18 (35,3 %)	10 (21,3 %)	5 (4,0 %)

4.4.8 Peri-/postpartale Mortalität

64 (2,7 %) Kinder sind in diesem Kollektiv peri- bzw. postpartal verstorben. Darunter befanden sich fünf Totgeburten und 15 Kinder, die im Kreißsaal verstorben sind.

Von den 25 geborenen Kindern unter 24 0 SSW sind 14 (56,0 %) peri- bzw. postpartal verstorben. In der 25. SSW reduzierte sich der Anteil mit 27,3 % bereits auf fast die Hälfte, betrug jedoch in der 26. SSW immer noch 24,5 %. In den folgenden, älteren SSW war eine

rapide Abnahme der peri- bzw. postnatalen Kindersterblichkeit zu verzeichnen: bis zur 28. SSW lag der Anteil bei 4,7 %, bis 32. SSW bei 2,8 % und bis zur 37. SSW nur noch bei 0,3 %.

Tab. 59: Mortalität bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	25	232	393	1754
lebend entlassen (n= 2340)	11 (44,0 %)	199 (85,8 %)	382 (97,2 %)	1748 (99,7 %)
peri-/postnatal verstorben (n= 64)	14 (56,0 %)	33 (14,2 %)	11 (2,8 %)	6 (0,3 %)

Tab. 60: Mortalität bei Frühgeborenen zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	55	49	128
lebend entlassen (n= 199)	40 (72,7 %)	37 (75,5 %)	122 (95,3 %)
peri-/postnatal verstorben (n= 33)	15 (27,3 %)	12 (24,5 %)	6 (4,7 %)

4.4.9 Neurologische Auffälligkeiten

Bei den folgenden Auswertungen zur neurologischen Morbidität wurden Kinder, die am ersten Lebenstag verstorben sind (n= 26), exkludiert. Bei den 2378 verbleibenden Neonaten zeigten 113 Kinder (4,8 %) neurologische Auffälligkeiten.

Bei Kindern mit einem GA unter 24 0 SSW bzw. in der 25. SSW wurden in 40,0 % bzw. 44,0 % der Fälle neurologische Pathologien diagnostiziert. Waren es weiterhin in der 26. SSW noch 33,3 %, so reduzierte sich die Häufigkeit der Diagnose „neurologische Auffälligkeiten“

ten“ auf 7,1 % zwischen 26 0 und 27 6 SSW, auf 5,9 % bis zur 32. SSW und auf 2,2 % bei den späten Frühgeborenen bis 36 6 SSW.

Tab. 61: neurologische Auffälligkeiten bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt;
n= 2378

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	15	221	389	1753
keine neurol. Auffälligkeiten (n= 2265)	9 (60,0 %)	175 (79,2 %)	366 (94,1 %)	1715 (97,8 %)
neurolog. Auffälligkeiten (n= 113)	6 (40,0 %)	46 (20,8 %)	23 (5,9 %)	38 (2,2 %)

Tab. 62: neurologische Auffälligkeiten zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 221

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	50	45	126
keine neurolog. Auffälligkeiten (n= 175)	28 (56,0 %)	30 (66,7 %)	117 (92,9 %)
neurolog. Auffälligkeiten (n= 46)	22 (44,0 %)	15 (33,3 %)	9 (7,1 %)

4.4.10 Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)

Intraventrikuläre Hirnblutungen aller Grade wurden bei 125 Kindern (5,3 %) diagnostiziert. Davon hatten 28 Frühgeborene (22,4 %) eine schwere Hirnblutung der Grade III-IV.

Am häufigsten, mit 20,0 %, traten die prognostisch ungünstigen Hirnblutungen Grad III-IV bei Frühgeborenen mit einem GA unter 24 0 SSW auf, gefolgt mit 12,0 % von Kindern der 25. SSW und 15,6 % bei Frühgeborenen der 26. SSW. Betrachtete man jedoch die Verteilung aller Hirnblutungsgrade, so zeigte sich, dass Kinder, die unter 24 0 SSW geboren wur-

den, in 73,3 % der Fälle Zeichen einer Hirnblutung aufwiesen; in der 25. und 26. SSW waren es 44,0 und 40,0 %.

Nur noch in geringem Maße, mit 3,2 %, traten IVH Grad III-IV zwischen 26 0 und 27 6 SSW auf, Grad I-IV hingegen noch bei 16,7 %. Danach reduzierte sich der Anteil der IVH Grad III-IV auf 1,5 % bis 31 6 SSW und 0,1 % bis zur 37. SSW und der der gesamten Hirnblutungen auf 7,5 % bzw. 1,4 %.

Tab. 63: IVH bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2378

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	15	221	389	1753
IVH Grad I-IV (n= 125)	11 (73,3 %)	61 (27,6 %)	29 (7,5 %)	24 (1,4) %
IVH Grad III-IV (n= 28)	3 (20,0 %)	17 (7,7 %)	6 (1,5 %)	2 (0,1 %)

Tab. 64: IVH zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 221

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	50	45	126
IVH Grad I-IV (n= 61)	22 (44,0 %)	18 (40,0 %)	21 (16,7 %)
IVH Grad III-IV (n= 17)	6 (12,0 %)	7 (15,6 %)	4 (3,2 %)

4.4.11 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Insgesamt 19 Kinder entwickelten im untersuchten Kollektiv eine periventrikuläre Leukomalazie. Dies entspricht einer Quote von 0,8 %.

Der Anteil der diagnostizierten PVL lag bei Kindern, die in den vier Subgruppen zwischen 23 0 und 27 6 SSW geboren wurden, jeweils bei 6,7%, 6,0%, 2,2% bzw. 3,2 %. Ab 28 0 SSW wurde nur noch bei 1,0 % (28 0 bis 31 6 SSW) bzw. 0,3 % (32 0 bis 36 6 SSW) der Kinder eine PVL nachgewiesen.

Tab. 65: PVL bei Frühgeborenen unterteilt nach GA bei Geburt; n= 2378

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0</u>	<u>24+0 – 27+6</u>	<u>28+0 – 31+6</u>	<u>32+0 – 36+6</u>
n	15	221	389	1753
keine PVL (n= 2380)	14 (93,3 %)	213 (96,4 %)	385 (99,0 %)	1747 (99,7 %)
PVL (n= 19)	1 (6,7 %)	8 (3,6 %)	4 (1,0 %)	6 (0,3 %)

Tab. 64: PVL bei Frühgeborenen zwischen 25. und 28. SSW bei Geburt; n= 229

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>	<u>25+0 – 25+6</u>	<u>26+0 – 27+6</u>
n	50	45	126
keine PVL (n= 221)	47 (94,0 %)	44 (97,8 %)	122 (96,8 %)
PVL (n= 8)	3 (6,0 %)	1 (2,2 %)	4 (3,2 %)

4.5 Univariate Analyse des neonatologischen Outcomes in Abhängigkeit von vaginalem Geburtsversuch (vGV) und Gestationsalter (GA)

Ob ein vGV mit einer erhöhten fetalen Morbidität assoziiert ist, wird im folgenden anhand einer univariaten Analyse dargestellt. Hierzu wurden einige der oben deskriptiv dargestellten neonatologischen Parameter in Abhängigkeit von Gestationsalter (GA) und Geburtsmodus (vGV) ausgewertet. Auf weitere Unterteilung des GA 24 0 bis 27 6 SSW, wie in den vorangehenden Kapiteln geschehen, wurde hierbei aufgrund geringer Fallzahlen verzichtet.

Kinder, die bereits am ersten Lebenstag verstorben ($n = 26$) und somit nur palliativ betreut worden sind, wurden bei den Auswertungen zur Morbidität ausgeschlossen.

Die anschließende univariate Untersuchung des Zusammenhangs zwischen peri-/postpartaler Mortalität und Geburtsmodus wurde wieder anhand des Gesamtkollektivs durchgeführt (Tabellen 71 und 72).

4.5.1 Nabelschnur-pH-Wert

Im gesamten Kollektiv wurde bei 54 Kindern (2,3 %) ein schlechter Nabelschnur-pH-Wert $<7,1$ diagnostiziert. Ein vGV war bei den extrem kleinen Frühgeborenen unter 24 0 SSW in 18,2 % der Fälle mit einem pH-Wert $<7,1$ assoziiert, wohingegen kein Kind der Gruppe ohne vGV einen schlechten pH-Wert aufwies ($p = 1,000$).

Bei Frühgeborenen mit älterem GA haben Kinder, die ohne vGV geboren wurden, tendenziell einen schlechteren pH-Wert als Kinder mit vGV. So hatten 2,0 % der Kinder mit vGV und GA 24 0 bis 27 6 SSW einen schlechten pH-Wert, bei Kindern ohne vGV waren es 5,5 % ($p = 0,458$). Zwischen 28 0 und 31 6 SSW befanden sich unter den durch vGV entbundenen Frühgeborenen 1,4 % mit einem pH-Wert $<7,1$ und 3,5 % bei den Kindern ohne vGV ($p = 0,704$).

Bis zur 37. SSW ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied.

Tab. 65: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (Nabelschnur-pH-Wert)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	NS-pH-Wert < 7,1	n	NS-pH-Wert < 7,1	n	NS-pH-Wert < 7,1	n	NS-pH-Wert < 7,1
vGV	11	2 (18,2 %)	51	1 (2,0 %)	71	1 (1,4 %)	832	15 (1,8 %)
kein vGV	4	0	165	9 (5,5 %)	312	11 (3,5 %)	911	13 (1,4 %)
p		1,000		0,458		0,704		0,571

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

4.5.2 Base Excess

Bedeutende Unterschiede zwischen der Gruppe der Kinder mit vGV und der Gruppe der Kinder ohne vGV bzgl. eines Basendefizites <-10 konnte in keiner der GA-Subgruppen festgestellt werden.

Tab. 66: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (Base Excess)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	BE < -10	n	BE < -10	n	BE < -10	n	BE < -10
vGV	11	3 (27,3 %)	51	6 (11,8 %)	71	5 (7,0 %)	832	62 (7,5 %)
kein vGV	4	1 (25,0 %)	165	23 (13,9 %)	312	36 (11,5 %)	911	59 (6,5 %)
p		1,000		0,819		0,394		0,451

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

4.5.3 5-min-Apgar-Score

18,2 % der Frühgeborenen unter 24 +0 SSW, bei denen eine vaginale Entbindung angestrebt wurde, und kein Kind, das ohne vGV geboren wurde, hatten einen 5-min-Apgar-Wert unter 5 ($p=0,516$).

In den SSW 24 +0 bis 27 +6 waren es 15,4 % der Kinder mit vGV und 23,7 % ohne vGV ($p=0,251$), die einen schlechten 5-min-Apgar-Score aufwiesen; in den Wochen 28 +0 bis 31 +6 waren es 4,1 % mit vGV und 9,1 % ohne vGV ($p=0,237$).

Bei den späten Frühgeborenen bis 36 +6 SSW wurde bei etwa viermal so vielen Kindern ohne vGV ein 5-min-Apgar-Wert unter 5 diagnostiziert als bei Kindern mit vGV (0,7 % vGV vs. 2,6 % ohne vGV; $p=0,003$).

Tab. 67: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (5-min-Apgar-Score)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	Apgar ≤5	n	Apgar ≤5	n	Apgar ≤5	n	Apgar ≤5
vGV	11	2 (18,2 %)	52	8 (15,4 %)	74	3 (4,1 %)	834	6 (0,7 %)
kein vGV	4	0	169	40 (23,7 %)	315	29 (9,2 %)	919	24 (2,6 %)
p		0,516		0,251		0,237		0,003

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

4.5.4 Neurologische Auffälligkeiten

36,4 % der unter 24 +0 SSW geborenen Kinder zeigten nach einem vGV neurologische Auffälligkeiten. Diese klinische Diagnose konnte bei ohne vGV entbundenen Kindern dieses GA in der Hälfte der Fälle festgestellt werden ($p=1,000$).

Bei den folgenden GA-Subgruppen war der Anteil der Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten in der Kategorie vGV höher als in der Kategorie ohne vGV, statistisch jedoch nicht signifikant (24 +0 bis 27 +6 SSW: 26,9 % vGV vs. 18,9 % ohne vGV; $p=0,242$ und 28 +0 bis

31 6 SSW: 8,1 % vGV vs. 5,4 % ohne vGV; $p = 0,410$). Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Auftreten neurologischer Auffälligkeiten und vGV konnte bei den späten Frühgeborenen nicht aufgezeigt werden.

Tab. 68: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (neurologische Auffälligkeiten)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	Neurologie	n	Neurologie	n	Neurologie	n	Neurologie
vGV	11	4 (36,4 %)	52	14 (26,9 %)	74	6 (8,1 %)	834	16 (1,9 %)
kein vGV	4	2 (50,0 %)	169	32 (18,9 %)	315	17 (5,4 %)	919	22 (2,4 %)
p		1,000		0,242		0,410		0,516

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

4.5.5 Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)

In der gesamten Kohorte sind bei 125 Kindern (5,3 %) Hirnblutungen aufgetreten, darunter befanden sich 28 mit IVH Grad III-IV.

Betrachtet man die Ergebnisse aller Hirnblutungen in Abhängigkeit vom Geburtsmodus, so wird deutlich, dass besonders die kleinen Frühgeborenen bis 27 6 SSW mit einem vGV eine IVH entwickelten. Unter 24 0 SSW waren dies 81,8 % und bis 27 6 SSW noch 44,2 %. Bei den Kindern der Gruppe ohne vGV waren es hingegen 50,0 % bzw. 22,5 %. In der Gruppe 24 0 bis 27 6 SSW waren die Unterschiede mit einem p-Wert von 0,004 statistisch signifikant. Bei Kindern, die zu einem späteren Zeitpunkt geboren wurden, konnte kein relevanter Unterschied nachgewiesen werden.

Wurde der Fokus nur auf die schweren Hirnblutungen Grad III-IV gesetzt, so ergab sich folgendes Ergebnis: 27,3 % der unter 24 0 SSW geborenen Kinder, bei denen eine vaginale Entbindung versucht wurde, hatten eine IVH Grad III-IV. Unter den ohne vGV entbundenen sehr kleinen Frühgeborenen befand sich keines mit der Diagnose IVH ($p = 0,516$).

Keine wesentlichen Unterschiede zwischen schweren Hirnblutungen und vGV zeigten sich in der Kategorie 24 0 bis 27 6 SSW und in der Kategorie 28 0 bis 31 6.

Bei den späten Frühgeborenen wurde nur noch bei 0,2 % der Kinder, die ohne vGV entbunden wurden, eine IVH Grad III-IV festgestellt. Bei Kindern mit vGV wurde keine IVH Grad III-IV diagnostiziert.

Tab. 69: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (IVH Grad I-IV)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	IVH Grad I-IV	n	IVH Grad I-IV	n	IVH Grad I-IV	n	IVH Grad I-IV
vGV	11	9 (81,8 %)	52	23 (44,2 %)	74	7 (9,5 %)	834	11 (1,3 %)
kein vGV	4	2 (50,0 %)	169	38 (22,5 %)	315	22 (7,0 %)	919	13 (1,4 %)
p		0,516		0,004		0,463		1,000

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 70: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (IVH Grad III-IV)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	IVH Grad III-IV	n	IVH Grad III-IV	n	IVH Grad III-IV	n	IVH Grad III-IV
vGV	11	3 (27,3 %)	52	5 (9,6 %)	74	1 (1,4 %)	834	0
kein vGV	4	0	169	12 (7,1 %)	315	5 (1,6 %)	919	2 (0,2 %)
p		0,516		0,557		1,000		0,501

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

4.5.6 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

0,8 % aller Kinder entwickelten bis zur Entlassung aus der Klinik eine PVL.

Bei einem von vier Kindern, bei denen unter 24 +0 SSW kein vGV durchgeführt wurde, wurde eine PVL diagnostiziert. Keins befand sich in der Gruppe der Kinder mit vGV ($p=0,267$).

Eine PVL ist außerdem bei Kindern der 25. bis 28. SSW in 5,8 % der Fälle bei Frühgeborenen mit vGV und bei 3,0 % der Kinder ohne vGV aufgefallen ($p=0,396$).

Kein Kind entwickelte nach einem vGV in den SSW 28 +0 bis 31 +6 SSW eine PVL, 1,3 % waren es aus der Gruppe ohne vGV ($p=1,000$).

Prozentual etwa gleich viele Kinder mit diagnostizierter PVL zeigten sich bei beiden Kategorien zum Geburtsmodus bis zur 37. SSW (0,2 % vGV vs. 0,4 % ohne vGV, $p=0,689$).

Tab. 70: univariate Analyse zum vGV in Abhängigkeit von GA bei Geburt und neonatologischer Parameter (PVL)

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	PVL	n	PVL	n	PVL	n	PVL
vGV	11	0	52	3 (5,8 %)	74	0	834	2 (0,2 %)
kein vGV	4	1 (25,0 %)	169	5 (3,0 %)	315	4 (1,3 %)	919	4 (0,4 %)
p		0,267		0,396		1,000		0,689

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

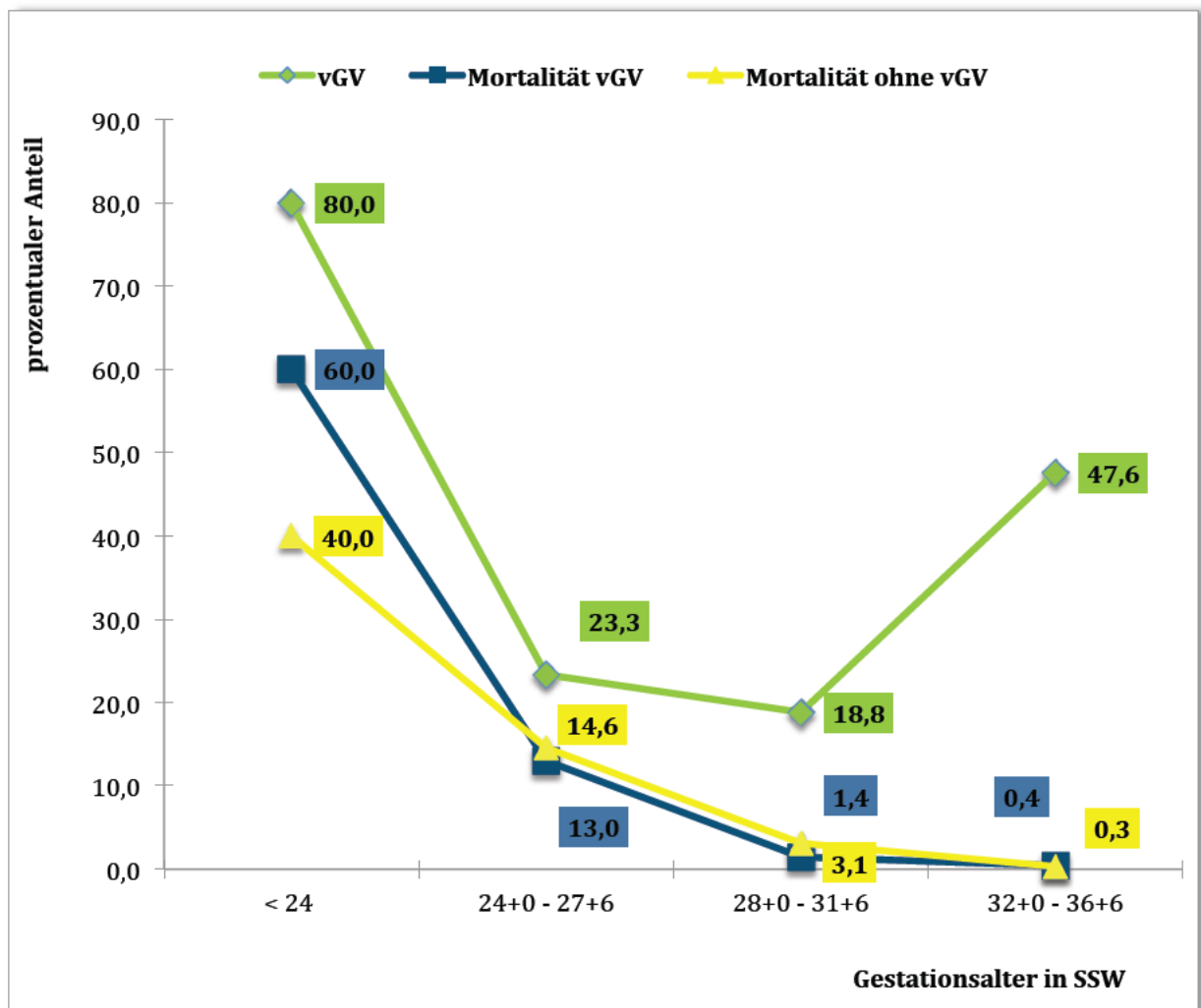
4.5.7 Peri-/postpartale Mortalität

2,3 % der Kinder, bei denen ein vGV unternommen wurde, überlebten die Geburt bzw. die Zeit bis zur Entlassung nicht. Aufgeteilt nach GA verteilte sich die Mortalität nach Geburtsmodus (vGV vs. ohne vGV) wie folgt: Von den 64 im Gesamtkollektiv verstorbenen Frühgeborenen hatte der größte Teil ein GA von 23 0 bis 25 6 SSW. 60,0 % der durch vGV geborenen Kinder unter 24 0 SSW sind verstorben, unter den Kindern ohne vGV waren es 40,0 % ($p = 0,623$). Hier ist jedoch erneut anzumerken, dass bei Frühgeburtsbestrebungen in dieser frühen SSW, hinsichtlich des fetal Outcomes, oft mit palliativer Intention behandelt wurde.

In der 25. SSW ergaben sich für beide Geburtsmodi keine wesentlichen Unterschiede: So verstarben 30,8 % der Kinder der Gruppe vGV und 26,2 % der Kinder der Gruppe ohne vGV ($p = 0,501$). Der Anteil der verstorbenen Kinder, bei denen in der 26. SSW eine vaginale Entbindung angestrebt wurde, reduzierte sich auf 13,3 %. Bei den Kindern dieses Alters ohne vGV waren es 29,4 % ($p = 0,202$). Ab diesem GA nahm die Mortalitätsrate der Frühgeborenen stetig ab, und ein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden Geburtsmodi wurde weniger deutlich. Zwischen 26 0 und 27 6 SSW waren es 3,8 % der per vGV entbundenen Kindern, die verstorben sind und 4,9 % ohne vGV ($p = 0,648$).

In den SSW 28 0 bis 31 6 sind 1,4 % nach bzw. während eines vGV gestorben, 3,1 % ohne vGV ($p = 0,698$). Bis 36 6 SSW verstarben mit vGV 0,4 % der Kinder und ohne vGV 0,3 %.

Abb. 14: Zusammenhang zwischen peri-/postpartaler Mortalitätsrate bei Frühgeborenen mit vGV und ohne vGV in Abhängigkeit von GA; n= 2404



Tab. 71: univariate Analyse der peri-/postpartalen Mortalität von Frühgeborenen in Abhängigkeit von vGV und GA; n= 2404

<u>GA in SSW</u>	<u><24+0*</u>		<u>24+0 – 27+6</u>		<u>28+0 – 31+6</u>		<u>32+0 – 36+6</u>	
	n	verstorben	n	verstorben	n	verstorben	n	verstorben
vGV	20	12 (60,0 %)	54	7 (13,0 %)	74	10 (3,1 %)	835	3 (0,4 %)
kein vGV	5	2 (40,0 %)	178	13 (7,3 %)	319	1 (0,7 %)	919	3 (0,3 %)
p	0,623		1,000		0,698		1,000	

* in dieser SSW oft kein aktives geburtshilfliches Management

Tab. 72: peri-/postpartale Mortalität von Frühgeborenen in Abhängigkeit von vGV zwischen 25. und 28. SSW; n= 232

<u>GA in SSW</u>	<u>24+0 – 24+6</u>		<u>25+0 – 25+6</u>		<u>26+0 – 27+6</u>	
	n	verstorben	n	verstorben	n	verstorben
vGV	13	4 (30,8 %)	15	2 (13,3 %)	26	1 (3,8 %)
kein vGV	42	11 (26,2 %)	34	10 (29,4 %)	102	5 (4,9 %)
p	0,501		0,202		0,648	

4.6 Multiple logistische Regressionsanalysen zu neonatologischer Kurzzeitmortalität und -morbidity

Zur Untersuchung der Frage nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten peri-/postpartaler Mortalität bzw. neonatologischer Morbidity (neurologische Auffälligkeiten, IVH Grad I-IV und IVH Grad III-IV) der Frühgeborenen wurden die Faktoren Parität, Mehrlingsschwangerschaft, GA, Geschlecht, Kindslage, Frühgeburtgründe, PROM, intrauterine Infektionszeichen, antenatale Steroidprophylaxe, fetale Wachstumsretardierung und fetale Fehlbildung in einem schrittweisen, logistischen Regressionsmodell untersucht. Zu jedem Outcome-Parameter wurde schließlich anhand dieses Risikoadjustierungsmodells der Einfluss eines vGV geprüft (Tabelle 73, Tabelle 74, Tabelle 75 und Tabelle 76).

4.6.1 Parität

Auswertungen dieses Risikoadjustierungsmodells zeigten keine signifikant erhöhte Gefahr bzgl. peri-/postpartaler Mortalität bzw. Morbidity für Kinder, die von Primiparae geboren worden sind. Allein das Ergebnis der Analyse zu höhergradigen Hirnblutungen Grad III-IV ließ eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko für Kinder von Primiparae erkennen. Dieses war jedoch statistisch nicht signifikant (OR 1,8; 95 % KI 0,7 – 4,6).

4.6.2 Mehrlingsgravidität

Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften wiesen ein tendenziell erhöhtes, jedoch nicht signifikantes Risiko für peri-/postpartale Mortalität auf (OR 1,6; 95 % KI 0,8 – 3,4).

Bei der multivariablen Analyse zur Entwicklung von neurologischen Auffälligkeiten zeigte sich jedoch, dass Kinder aus Mehrlingsgraviditäten ein leicht signifikant niedrigeres Risiko gegenüber Kindern aus Einlingsgraviditäten aufwiesen (OR 0,5; 95 % KI 0,3 – 0,8). Dieser Trend zeigte sich jedoch nicht bei der Analyse zur Entwicklung von IVH (Tabelle 75 und 76).

4.6.3 Gestationsalter (GA)

Die Ergebnisse des multiplen logistischen Regressionsadjustierungsmodells zeigten einen hochsignifikanten Einfluss des GA unter 32 0 SSW für das Auftreten von Mortalität, einer Neurologie und IVH im Vergleich zur Referenzgruppe 32 0 bis 36 6 SSW.

Vor allem extrem kleine Frühgeborene unter 24 0 SSW hatten im Vergleich zur Referenzgruppe ein hochsignifikantes Risiko peri-/postpartal zu versterben (Tabelle 73: OR 1030,6; 95 % KI 228,7 – 4644,7). Aber auch für Kinder, die zwischen 24 0 und 27 6 SSW, sowie zwischen 28 0 und 31 6 SSW entbunden wurden, bestand weiterhin eine deutlich erhöhte Gefahr für peri/postpartale Mortalität. Bei der Untersuchung der Frage nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten des Todes der Frühgeborenen ergab sich ein relatives Risiko von 122,9 (95 % KI 33,6 – 449,7) für die Gruppe 24 0 bis 27 6 SSW und 14,5 (95 % KI 3,8 – 55,0) für die Gruppe 28 0 bis 31 6 SSW.

Kinder der 24. SSW hatten, im Vergleich zur Referenzgruppe, ein 39-faches Risiko neurologische Auffälligkeiten zu entwickeln (Tabelle 74: OR 39,5; 95 % KI 12,0 – 130,5). Zwischen 24 0 und 27 6 SSW war dieses Risiko noch mehr als 12fach erhöht (OR 12,6; 95 % KI 6,9 – 22,8) und mit einem GA von 28 0 bis 31 6 SSW war es mehr als drei Mal so hoch (OR 3,0; 95 % KI 1,6 – 5,7).

Die Gefahr der Entwicklung einer IVH Grad I-IV lag unter 24 0 SSW 135 Mal so hoch als in der Referenzgruppe (Tabelle 75: OR 135,1; 95 % KI 37,8 – 482,9). Zwischen 24 0 und 27 6 SSW war dieses Risiko noch 27 Mal so hoch (OR 27,5; 95 % KI 14,6 – 51,6) und von 28 0 bis 31 6 SSW war es immer noch sechs Mal höher als in der Referenzgruppe (OR 6,3; 95 % KI 3,3 – 11,9).

Für die Entstehung der prognostisch ungünstigen Hirnblutungsgrade III-IV ergab sich ein relatives Risiko von 192,2 für Kinder unter 24 0 SSW (Tabelle 76: 95 % KI 21,8 – 1691,1) und ein 137-faches Risiko für Kinder zwischen 24 0 und 27 6 SSW (OR 137,2; 95 % KI 25,4 – 741,5). Die Wahrscheinlichkeit, eine IVH Grad III-IV mit einem GA von 28 0 bis 31 6 SSW zu entwickeln, war mehr als 26 Mal so hoch als in der Referenzgruppe (OR 26,8; 95 % KI 4,7 – 151,7).

4.6.4 Geschlecht

Ein bedeutender Prädiktor für das Auftreten einer neurologischen Auffälligkeit war bei der multivariaten Analyse das männliche Geschlecht (OR 1,9; 95 % KI 1,2 – 2,9). Der Vorteil für das weibliche Geschlecht konnte in den Auswertungen zur Mortalität und IVH nicht nachgewiesen werden (Tabelle 73, 75, und 76).

4.6.5 Kindslage

Einen signifikanten Einfluss der intrauterinen Lage des Kindes auf dessen neonatologisches Outcome konnte in keiner der vier multiplen logistischen Regressionsanalysen nachgewiesen werden.

4.6.6 Frühgeburtsgründe

Als Referenzkategorie wurde bei den Auswertungen zu Ursachen einer Frühgeburt die spontane Geburt durch vorzeitige Wehen oder vorzeitigem Blasensprung gewählt. Daraus ergab sich, dass Kinder, die aufgrund mütterlicher bzw. kindlicher Pathologie oder fetaler Fehlbildung vorzeitig geboren worden sind, im Vergleich ein tendenziell um etwa die Hälfte geringeres Risiko hatten, eine neurologische Auffälligkeit zu entwickeln (OR 0,6; 95 % KI 0,3 – 1,0). Eine etwa dreifach erhöhte Gefahr peri- bzw. postpartal zu versterben bzw. für die Entstehung einer IVH Grad III-IV bestand für Kinder, die aufgrund eines Notfalls frühzeitig entbunden werden mussten. Dies war jedoch, a.e. aufgrund kleiner Fallzahlen, ohne Signifikanz (OR 3,1; 95 % KI 0,7 – 14,8 bzw. OR 2,7; 95 % KI 0,8 – 8,8). Ein Zusammenhang zwischen Frühgeburtsgrund und dem Auftreten von IVH Grad I-IV konnte nicht nachgewiesen werden (Tabelle 75).

4.6.7 Vorzeitiger Blasensprung (PROM)

Eine Assoziation zwischen frühem vorzeitigem Blasensprung und Mortalität bzw. neurologischer Morbidität konnte nicht nachgewiesen werden.

4.6.8 Plazentahistologie

Bei Frühgeborenen, deren Plazenten histopathologisch Zeichen einer intrauterinen Infektion aufwiesen, konnte gezeigt werden, dass die Mortalitätsrate mehr als doppelt so hoch war als bei Kindern, bei deren Plazenten keine Entzündung nachzuweisen war (OR 2,3; 95 % KI 1,0 – 5,3). Ebenfalls kam es bei Kindern mit einer histologisch diagnostizierten Chorioamnionitis, unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren, vermehrt zur Entwicklung von IVH Grad III-IV (OR 2,9; 95 % KI 1,0 – 8,3). Für das Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten und die Gesamtheit aller Hirnblutungen war ein histopathologisch nachgewiesenes Infektionszeichen der Plazenta kein unabhängiger Prädiktor (Tabelle 74 und 75).

4.6.9 Antenatale Lungenreifeinduktion

Bei Kindern, deren Mütter präpartal Steroide erhalten hatten, zeigte sich eine relative Risikoreduktion, peri-/postpartal zu versterben (OR 2,3; 95 % KI 1,0 – 5,3).

Außerdem war das Risiko für das Auftreten von schweren infantilen IVH etwa neun Mal größer, wenn Müttern präpartal keine antenatale Steroidprophylaxe verabreicht wurde (OR 8,9; 95 % KI 3,4 – 23,7).

In diesem Modell konnte kein Zusammenhang zwischen einer Steroidprophylaxe und dem Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten oder Hirnblutungen aller Grade gezeigt werden (Tabelle 74 und 75).

4.6.10 Wachstumsretardierung

Als Referenzgruppe wurden in dieser Auswertung die Gruppe der Kinder definiert, die ein Geburtsgewicht über der 10. Perzentile aufwiesen.

In der Analyse ergaben Geburtsgewichte unter der 3. Perzentile und zwischen 3. und 10. Perzentile unabhängige prädiktive Faktoren für das Auftreten des peri-/postpartalen Todes. So konnte aufgezeigt werden, dass Kinder mit einem Gewicht unter der 3. Perzentile ein etwa elfaches und Frühgeborene mit einem Gewicht zwischen 3. und 10. Perzentile ein fast vierfaches Risiko haben, post-/peripartal zu versterben (OR 11,0; 95 % KI 3,2 – 37,8 bzw. OR 3,9; 95 % KI 1,6 – 9,5).

Ein signifikanter Einfluss kindlicher Wachstumsretardierungen auf die Entwicklung von neurologischen Auffälligkeiten und IVH konnte in den multivariaten Modellen nicht gezeigt werden (Tabelle 74, 75 und 76).

4.6.11 Fehlbildung

Schwere kindliche Fehlbildungen waren mit einem Odds Ratio von 150,4 ein bedeutender Prädiktor für peri-/postpartale Mortalität (95% KI 46,6 – 485,4).

Wurden leichte kindliche Fehlbildungen diagnostiziert, so kam es bei diesen Frühgeborenen fast vier Mal häufiger zur Ausbildung neurologischer Auffälligkeiten (OR 3,9; 95 % KI 1,4 – 10,8). Ein sechsfach erhöhtes Risiko für diese Morbidität bestand für Kinder, bei denen eine schwere Fehlbildung diagnostiziert wurde (OR 6,3; 95% KI 2,7 – 14,6). Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen kindlichen Fehlbildungen und IVH (Tabelle 75 und 76).

4.6.12 Vaginaler Geburtsversuch (vGV)

Bei der univariaten Analyse wurde bereits bei Kindern, die zwischen 24 0 und 27 6 SSW geboren wurden, ein signifikanter Einfluss des Versuchs der vaginalen Geburt auf die Entwicklung von Hirnblutungen festgestellt. Im multivariaten Modell konnte dies ebenfalls aufgezeigt werden. Unabhängig von GA und anderen Prädiktoren war das Risiko für das Auftreten einer IVH Grad I-IV nach einem vGV 1,8 Mal so hoch als bei Kindern die ohne vGV ent-

bunden worden sind (OR 1,8; 95 % KI 1,1 – 3,0). Wurden die Hirnblutungen auf IVH Grad III-IV selektiert, so konnte dieser Effekt nicht mehr nachgewiesen werden (Tabelle 76).

Keine Assoziation bestand zwischen vGV und dem Ereignis Tod bzw. dem Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten (Tabelle 73 und 74).

Tab. 73: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse mit der Zielgröße Mortalität

<u>Risikofaktor</u>	<u>Kategorie</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>95 %-KI</u>
<u>Parität</u>	Primipara	0,331	0,7	0,4 1,4
	Multipara	Referenzkategorie		
<u>Mehrlingsschwangerschaft</u>	ja	0,216	1,6	0,8 3,4
	nein	Referenzkategorie		
<u>Gestationsalter in SSW</u>	<24	<0,001	1030,6	228,7 – 4644,7
	24 0 27 6	<0,001	122,9	33,6 – 449,7
	28 0 31 6	<0,001	14,5	3,8 – 55,0
	32 0 36 6	Referenzkategorie		
<u>Geschlecht</u>	männlich	0,829	1,1	0,6 2,1
	weiblich	Referenzkategorie		
<u>Kindslage</u>	BEL/QL	0,870	1,1	0,5 2,1
	SL	Referenzkategorie		
<u>Frühgeburtsgründe</u>	Pathologie/Fehlbedingung	0,320	0,6	0,3 1,5
	Notfall	0,100	2,7	0,8 8,8
	spontane FG	Referenzkategorie		
<u>PROM</u>	ja	0,538	1,3	0,6 2,6
	nein	Referenzkategorie		
<u>Infektionszeichen Plazenta</u>	ja	0,004	2,3	1,0 – 5,3
	nein	Referenzkategorie		
<u>Steroidprophylaxe</u>	nein	0,007	3,2	1,4 – 7,6
	ja	Referenzkategorie		
<u>Wachstumsretardierung</u>	<3. Perzentile	<0,001	11,1	3,2 – 37,8
	3. – 10. Perzentile	0,003	3,9	1,6 – 9,5
	>10. Perzentile	Referenzkategorie		
<u>Fehlbildung</u>	keine	0,125	3,1	0,7 13,4
	schwere	<0,001	150,4	46,6 – 485,4
	leichte	Referenzkategorie		
<u>vaginaler Geburtsversuch</u>	ja	0,215	0,5	0,2 1,4
	nein	Referenzkategorie		

Tab. 74: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse mit der Zielgröße
neurologische Auffälligkeiten

<u>Risikofaktor</u>	<u>Kategorie</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>95 %-KI</u>
<u>Parität</u>	Primipara	0,678	0,9	0,6 – 1,4
	Multipara	Referenzkategorie		
<u>Mehrlingsgravidität</u>	ja	0,003	0,5	0,3 – 0,8
	nein	Referenzkategorie		
<u>Gestationsalter in SSW</u>	<24	<0,001	39,5	12,0 – 130,5
	24 – 27	<0,001	12,5	6,9 – 22,8
	28 – 31	<0,001	3,0	1,6 – 5,7
	32 – 36	Referenzkategorie		
<u>Geschlecht</u>	männlich	0,004	1,9	1,2 – 2,9
	weiblich	Referenzkategorie		
<u>Kindslage</u>	BEH/QL	0,236	0,7	0,4 – 1,2
	SL	Referenzkategorie		
<u>Frühgeburtsgründe</u>	Pathologie/Fehlbildung	0,050	0,6	0,3 – 1,0
	Notfall	0,667	1,2	0,5 – 2,9
	spontane FG	Referenzkategorie		
<u>PROM</u>	ja	0,369	0,8	0,5 – 1,3
	nein	Referenzkategorie		
<u>Infektionszeichen Plazenta</u>	ja	0,473	1,2	0,7 – 2,2
	nein	Referenzkategorie		
<u>Steroidprophylaxe</u>	nein	0,573	1,2	0,7 – 1,9
	ja	Referenzkategorie		
<u>Wachstumsretardierung</u>	<3. Perzentile	0,138	2,2	0,8 – 6,3
	3. – 10. Perzentile	0,107	1,7	0,9 – 3,1
	>10. Perzentile	Referenzkategorie		
<u>Fehlbildung</u>	keine	0,008	3,9	1,4 – 10,8
	schwere	<0,001	6,3	2,7 – 14,6
	geringe	Referenzkategorie		
<u>vaginaler Geburtsversuch</u>	ja	0,513	0,8	0,5 – 1,4
	nein	Referenzkategorie		

Tab. 75: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse mit der Zielgröße
IVH Grad I-IV

<u>Risikofaktor</u>	<u>Kategorie</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>95 %-KI</u>
<u>Parität</u>	Primipara	0,145	1,4	0,9 2,1
	Multipara	Referenzkategorie		
<u>Mehrlingsgravidität</u>	ja	0,142	0,7	0,4 1,1
	nein	Referenzkategorie		
<u>Gestationsalter in SSW</u>	<24	<0,001	135,1	37,8 – 482,9
	24 0 27 6	<0,001	27,5	14,6 – 51,6
	28 0 31 6	<0,001	6,3	3,3 – 11,9
	32 0 36 6	Referenzkategorie		
<u>Geschlecht</u>	männlich	0,498	0,9	0,6 1,3
	weiblich	Referenzkategorie		
<u>Kindslage</u>	BEL/QL	0,198	1,3	0,9 2,1
	SL	Referenzkategorie		
<u>Frühgeburtsgründe</u>	Pathologie/Fehlbildung	0,627	0,9	0,5 1,5
	Notfall	0,565	1,3	0,5 3,1
	spontane FG	Referenzkategorie		
<u>PROM</u>	ja	0,193	0,7	0,4 1,2
	nein	Referenzkategorie		
<u>Infektionszeichen Plazenta</u>	ja	0,322	1,3	0,8 2,2
	nein	Referenzkategorie		
<u>Steroidprophylaxe</u>	nein	0,970	1,0	0,6 1,7
	ja	Referenzkategorie		
<u>Wachstumsretardierung</u>	<3. Perzentile	0,581	1,4	0,4 4,9
	3. – 10. Perzentile	0,453	1,3	0,7 2,4
	>10. Perzentile	Referenzkategorie		
<u>Fehlbildung</u>	leichte	0,212	0,3	0,0 2,1
	schwere	0,888	1,1	0,3 3,6
	keine	Referenzkategorie		
<u>vaginaler Geburtsversuch</u>	ja	0,026	1,8	1,1 – 3,0
	nein	Referenzkategorie		

Tab. 76: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse mit der Zielgröße
IVH Grad III-IV

<u>Risikofaktor</u>	<u>Kategorie</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>95 %-KI</u>
<u>Parität</u>	Primipara	0,207	1,8	0,7 4,6
	Multipara	Referenzkategorie		
<u>Mehrlingsschwangerschaft</u>	ja	0,717	0,8	0,3 2,3
	nein	Referenzkategorie		
<u>Gestationsalter in SSW</u>	<24	<0,001	192,2	21,8 – 1691,1
	24 0 27 6	<0,001	137,2	25,4 – 741,5
	28 0 31 6	<0,001	26,8	4,7 – 151,7
	32 0 36 6	Referenzkategorie		
<u>Geschlecht</u>	männlich	0,842	1,1	0,5 2,5
	weiblich	Referenzkategorie		
<u>Kindslage</u>	BEL/QL	0,306	1,6	0,7 3,7
	SL	Referenzkategorie		
<u>Frühgeburtsgründe</u>	Pathologie/Fehlbedingung	0,392	1,6	0,5 5,0
	Notfall	0,153	3,1	0,7 14,8
	spontane FG	Referenzkategorie		
<u>PROM</u>	ja	0,356	0,6	0,2 1,7
	nein	Referenzkategorie		
<u>Infektionszeichen Plazenta</u>	ja	0,045	2,9	1,0 – 8,3
	nein	Referenzkategorie		
<u>Steroidprophylaxe</u>	nein	<0,001	8,9	3,4 – 23,7
	ja	Referenzkategorie		
<u>Wachstumsretardierung</u>	<3. Perzentile	0,561	1,9	0,2 17,5
	3. 10. Perzentile	0,333	1,8	0,6 5,5
	>10. Perzentile	Referenzkategorie		
<u>Fehlbildung</u>	keine	0,997	<0,001	<0,001
	schwere	0,560	1,7	0,3 10,7
	keine	Referenzkategorie		
<u>vaginaler Geburtsversuch</u>	ja	0,696	1,2	0,4 3,9
	nein	Referenzkategorie		

5 Diskussion

Nach Angaben der WHO werden jedes Jahr weltweit ca. 15 Millionen Kinder zu früh geboren. Eine Million dieser Kinder sterben kurz nach der Geburt, und ein Großteil davon leidet das ganze Leben an den Folgen der Unreife. 2010 betrug in Deutschland die Inzidenz der Kinder, die vor 37 0 SSW geboren wurden, 9,2 %. Durch Zunahme der Sterilitätsbehandlung mit den neuen Methoden der Reproduktionsmedizin sowie dem deutlichen Anstieg des mittleren Alters von Schwangeren wird die Anzahl der Frühgeborenen v.a. in den Industrienationen vermutlich weiterhin zunehmen (11, 14, 148).

Bei den Überlebenschancen von Frühgeborenen sind in den letzten Jahrzehnten durch eine Verbesserung der intensivmedizinischen Betreuung, den Gebrauch von antenataler Steroidprophylaxe und Surfactant erhebliche Fortschritte zu verzeichnen, allerdings zu einem sehr hohen Preis (149): Die Akutbetreuung und der hohe Pflegeaufwand der Überlebenden stellt sowohl einen erheblichen Leidensdruck für die Familien der Neugeborenen als auch einen enormen Kostenanteil im Gesundheitssystem dar, so dass die Frühgeburt zu einem zentralen Problem der Geburtshilfe geworden ist (150).

Ursachen, Folgen und Prävention der Frühgeburtlichkeit sind ständig Themen der aktuellen Forschung, jedoch konnte der komplexe Mechanismus und dessen multifaktorielles Zusammenspiel bisher nicht ausreichend geklärt werden.

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Analyse, welche peripartalen Risikofaktoren Auswirkungen auf die peri-/postnatale Kurzzeitmortalität und die neurologische Kurzzeitmorbidity von Frühgeborenen haben. Dabei wurden die Daten von 2404 Frühgeborenen, die zwischen 2000 und 2007 in der Frauenklinik Großhadern geboren worden sind, ausgewertet. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und neonatologischem Outcome.

Das Besondere dieser Arbeit liegt dabei nicht, wie bei vielen anderen Studien, auf der Unterscheidung des Geburtsmodus zwischen vaginaler Geburt und Sectio caesarea, sondern auf der Differenzierung zwischen der Intention einer vaginalen Geburt (vGV) und einer Geburt, bei der keine vaginale Entbindung angestrebt wurde.

Dabei wurden zunächst präpartale und neonatologische Parameter in einer univariaten Analyse auf einen Zusammenhang zwischen Gestationsalter (GA) und versuchter vaginaler Geburt geprüft. Schlussendlich wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse mit den Ziel-

größen perinatale Mortalität, neurologische Auffälligkeiten und intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) Grad I-IV und Grad III-IV durchgeführt. Bei Untersuchungen zur Morbidität wurden Kinder, die am ersten Lebenstag verstorben sind, exkludiert.

In unserer Analyse konnte gezeigt werden, dass ein vaginaler Geburtsversuch, unabhängig von anderen peripartalen Faktoren, mit einem erhöhten Risiko für IVH Grad I-IV assoziiert ist, jedoch nicht mit neonataler Mortalität, der Entwicklung von neurologischen Auffälligkeiten oder IVH Grad III-IV. Eine multivariate Analyse mit der Zielgröße PVL war aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht möglich, jedoch zeigte sich in der univariaten Untersuchung ebenfalls kein Unterschied zwischen den zwei definierten Geburtsmodi und dieser Morbidität.

Wie auch bei einer reifen Schwangerschaft ist die Vermeidung einer perinatalen Azidose und eines Geburtstraumas das oberste Ziel des intrapartalen Managements einer drohenden Frühgeburt (151). Die Wahl des optimalen Geburtsmodus spielt dabei eine wichtige Rolle und wurde in den vergangenen Jahren in zahlreichen Studien kontrovers diskutiert. Bereits in den 80er Jahren wurden Untersuchungen bzgl. des Zusammenhangs zwischen Geburtsmodus und neonatologischem Outcome durchgeführt. Jedoch konnten die meisten weder einen Vorteil der vaginalen Geburt noch der Sectio caesarea demonstrieren (152-155).

Im Folgenden werden die Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien, ausgewählter großer, retrospektiver Studien und einiger kleinerer retrospektiver Studien vorgestellt und danach mit den Resultaten der eigenen Untersuchung verglichen.

5.1 Prospektiv-randomisierte Studien zum Thema Geburtsmodus bei Frühgeborenen

Weitestgehend unumstritten ist, dass sich die Frage, ob die elektive Sectio caesarea bei Frühgeborenen Vorteile hinsichtlich Mortalität und Morbidität bietet, nur durch prospektiv randomisierte Studien klären lässt. 1996 wurde erstmalig von Grant et al. ein Review über die bis dato relevanten, prospektiv-randomisierten Studien zu diesem Thema publiziert (138). Es handelte sich dabei um eine Metaanalyse von sechs randomisierten Studien mit insgesamt 122 Fällen (s. Anhang Tabelle I). Alle sechs Studien mussten vor Erreichen der geplanten Fallzahl abgebrochen werden, fünf der sechs Untersuchungen aufgrund von Rekrutierungsproblemen.

Die Detailanalyse zeigte eine hohe Anzahl von Fällen mit sog. Crossover, d. h. in 16 % der Fälle erfolgte eine vaginale Geburt trotz Zuteilung zur Gruppe elektive Sectio und in 18 % der Fälle eine elektive Sectio trotz Zuteilung zur Gruppe vaginale Geburt, was eine Beeinträchtigung der Aussagekraft zur Folge hatte. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass für die Gruppe „elektive Sectio“ eine erhöhte Anzahl von Neugeborenen mit niedrigen Nabelschnurarterien-pH-Wert auftrat, jedoch weniger Kinder mit Atemnotsyndrom. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Intrakranielle Pathologien sowie kindliche Letalität traten in beiden Gruppen in fast gleicher Häufigkeit auf, jedoch war die elektive Sectionentbindung mit einer signifikant höheren maternalen Morbidität, wie z.B. septischer Schock, Notfallhysterektomie, posttraumatischer Lungeninsuffizienz u.a., verbunden (OR 6,18, 95 %-KI 1,27-30,14). Außerdem kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass in einer Schwangerschaft, bei der vorzeitige Wehen möglicherweise beendet werden könnten, die Strategie der elektiven Sectio zu einer unnötig vorzeitigen Entbindung führen, und somit die Anzahl der frühgeborenen Kinder erhöhen könnte.

In einer ähnlich systemischen Übersichtsarbeit desselben Autors aus dem Jahr 2001 wird darauf hingewiesen, dass bis dato in der Literatur keine weiteren prospektiv-randomisierten Studien zur Wahl des Geburtsmodus bei Frühgeborenen gefunden wurden und somit weiterhin keine definitive Aussage über den optimalen Geburtsmodus bei kleinen Frühgeborenen gemacht werden könne (132).

Auch bis zum heutigen Datum sind keine neuen prospektiv-randomisierten Studien durchgeführt worden. Vier (156-159) der oben erwähnten Studien mit insgesamt 116 Frauen wurden 2012 erneut in einem Cochrane Review hinsichtlich des Geburtsmodus (geplante Sectio vs. geplante vaginale Entbindung) untersucht (160). Auch in diesem Vergleich wurden 20 % der Kinder nicht im geplanten Geburtsmodus geboren. Im Hinblick auf Asphyxie, perinatale Mortalität, niedriger Apgar Score, Krampfanfälle, hypoxisch-ischämische Encephalopathie, Atemnotsyndrom oder abnormale Folgeuntersuchungen in der Kindheit konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Schnittentbindung und vaginaler Geburt festgestellt werden. Das relative Risiko, nach einer Sectio eine maternale postpartale Komplikation zu entwickeln, betrug in diesem Kollektiv 7,21 (95 % KI 1,37-38,08). Auch dieses Mal kamen die Autoren zu dem Entschluss, dass aufgrund der vorliegenden Untersuchungen keine definitiven Empfehlungen zum Geburtsmodus bei drohender Frühgeburt gegeben werden könne.

5.2 Große retrospektive Studien

Aufgrund des Einflusses multipler Risikofaktoren und unterschiedlicher Zielgrößen der Untersuchungen ist ein direkter Vergleich von Studien nur bedingt möglich. Zu diesem Zweck werden im Folgenden zunächst die Ergebnisse ausgewählter Studien zum Einfluss des Geburtsmodus auf die kindliche Mortalität und neurologische Morbidität tabellarisch gegenübergestellt. Die Zusammenstellung der Literatur beschränkt sich größtenteils - aufgrund des großzügigen Einsatzes antenataler Steroidprophylaxe und der Verbesserung der neonatologischen Intensivmedizin seit Mitte der neunziger Jahre - auf die letzten 15 Jahre (149, 161).

Schlussendlich werden die Resultate und Schlussfolgerungen einiger Autoren im Lichte der eigenen Ergebnisse diskutiert.

5.2.1 Studien mit Zielgröße Mortalität

Die Ergebnisse der in unserer Untersuchung verwendeten Literatur zum Thema Geburtsmodus und neonatologische Mortalität sind in Tabelle 77 dargestellt. Vergleicht man die Studienergebnisse, so zeigt sich bei dem Großteil der ausgewählten Studien ein Vorteil der Sectio caesarea v.a. für sehr kleine Frühgeborene unter 32 0 SSW bzw. unter 1500 g. Einige andere Studien konnten jedoch für dieses Kollektiv keinen Vorteil einer Schnittentbindung nachweisen.

Tab. 77: Assoziation zwischen Geburtsmodus und Mortalität

<u>Studie</u>	<u>n</u>	<u>GA in SSW/</u> <u>GG in g</u>	<u>Geburtsmodus</u>	<u>Ergebnis</u>
eigene Ergebnisse	2404	23+0 – 36+6	vGV vs ke n vGV	ke ne S gn kanz
Malloy et al. (162)	20 542	22+0 – 3 +6	vag Geb vs p m Sec o	reduziertes Risiko für Sectio von 22+0 – 25+6 SSW
Malloy et al. (163)	422 00	32+0 – 36+6	vag Geb vs p m Sec o	erhöhtes Risiko für Sectio von 32+0 – 33+6 SSW und 35+0 – 36+6 SSW
Muhuri et al. (164)	60 499	500 - 499	vag Geb vs p m Sec o	reduziertes Risiko für Sectio für 500 g – 1249 g erhöhtes Risiko für Sectio ab 1250 g
Lee et al. (128)	5 950 9 4 < 500 54 695	500 - 4000	vag Geb vs Sec o	<1500 g: reduziertes Risiko für Sectio >1500 g: erhöhtes Risiko für Sectio
Vanhaesebrouck et al. (165)	525	<27+0	vag Geb vs Sec o	reduziertes Risiko für Sectio
Boussicault et al. (166)	29	22+0 – 26+6	vag Geb vs Sec o	reduziertes Risiko für Sectio
Bottoms et al. (167)	7 3	< 000	Be e scha , e ne Sec o d chz üh en	erhöhtes Risiko
Riskin et al. (168)	2955	≤ 500	vag Geb vs Sec o	ke ne S gn kanz
Reddy et al. (169)	2906	24+0 – 3 +6	vGV vs gep an e Sec o	ke ne S gn kanz
Wylie et al. (170)	2466	< 500	vag Geb vs Sec o	ke ne S gn kanz
Paul et al. (130)	705	< 500	vag Geb vs Sec o	ke ne S gn kanz

5.2.2 Studien mit Zielgröße neurologische Morbidität

Die Ergebnisse der in dieser Studie verwendeten Literatur zum Thema Geburtsmodus und neonatologische, neurologische Kurzzeitmorbidity sind in Tabelle 78 dargestellt. In den ausgewählten Studien handelt es sich v.a. um Untersuchungen von Kindern mit einem GA unter der 32. SSW bzw. mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Dabei lässt sich in den Ergebnissen bzgl. neurologischer Morbiditäten kein eindeutiger Vorteil eines Geburtsmodus aufzeigen. Tendenziell scheint jedoch die vaginale Geburt das Risiko für Hirnblutungen zu erhöhen.

Tab. 78: Assoziation zwischen Geburtsmodus und neurologischen Morbiditäten

<u>Studie</u>	<u>n</u>	<u>GA in SSW/ GG in g</u>	<u>Geburts- modus</u>	<u>Zielgröße</u>	<u>Ergebnis</u>
eigene Ergebnisse	2404	23+0 - 36+6	vGV vs ke vGV	neurolog Auff IVH Grad I-IV IVH Grad III-IV	ke e Sg fka z erhöhtes Risiko für vGV ke e Sg fka z
Thorp et al. (171)	2578	23+0 - 34+6	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad III-IV	reduziertes Risiko für Sectio
Wylie et al. (170)	2466	< 500	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad III-IV	reduziertes Risiko für Sectio
Hansen et al. (172)	588	500 - 500	vag Gebur vs Sec o	IVH PE VE/PVL	erhöhtes Risiko für vG erhöhtes Risiko für vG ke e Sg fka z
Dani et al. (173)	2 8	<29+0	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad I-IV	reduziertes Risiko für Sectio
Deulofeut et al. (174)	397	< 25	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad III-IV PVL	<751 g: erhöhtes Risiko für vG <1251 g: erhöhtes Risiko für vG
Osborn et al. (175)	254	<3 +0	vag Gebur vs Sec o	frühe IVH	erhöhtes Risiko für vG
Riskin et al. (168)	4658	24+0 - 34+6	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad III-IV	ke e Sg fka z
Qiu et al. (134)	96	580 - 2000	ak ve Wehe	Parenchymale Echodensi- täten/ Ventrikelerweite- rung Germ al Ma r x Haemorrha- ge/ IVH Cerebralparese	erhöhtes Risiko ke e Sg fka z ke e Sg fka z
			vag Gebur vs Sec o	Parenchymale Echode s ä- e / Venrikelerwe eru g Germ al Ma r x Haemorrha- ge/ IVH Cerebralparese	ke e Sg fka z ke e Sg fka z ke e Sg fka z
Shankaran et al. (176)	4795	< 500	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad III-IV	ke e Sg fka z
Paul et al. (130)	705	< 500	vag Gebur vs Sec o	IVH Grad I-IV/III-IV	ke e Sg fka z
Wadhawan et al. (177)	606	40 - 000	Sec o m Wehe vs Sec o oh e Wehe	IVH Grad III-IV PVL neurolog E wcklu gsbee - räch gu g	ke e Sg fka z
Vanhaesebrouck et al. (165)	525	<27+0	vag Gebur vs Sec o	schwere neurologische Morb - d ä	ke e Sg fka z

5.3 Kleine retrospektive Studien

Zusätzlich zu den oben genannten Studien wurden, im Vergleich zu unserer Studie kleinere retrospektive Studien analysiert. Dabei zeigte sich in der Zusammenfassung kein eindeutiger Vorteil eines Geburtsmodus hinsichtlich des Outcomes von Frühgeborenen.

Tab. 79: Assoziation zwischen Geburtsmodus und Morbidität/Mortalität

<u>Studie</u>	<u>n</u>	<u>GA in</u> <u>SSW/</u> <u>GG in g</u>	<u>Geburtsmodus</u>	<u>Zielgröße</u>	<u>Ergebnis</u>
eigene Ergebnisse	2404	23+0 – 36+6	vGV vs ke n vGV	Mo a ä ne o og A IVH Grad I-IV IVH G ad III-IV	ke ne S gn kanz ke ne S gn kanz erhöhtes Risiko für vGV ke ne S gn kanz
Mattern et al. (178)	450	< 500	vag Geb vs Sec o	Mortalität	< 1500g: erhöhtes Risiko für vG
Bauer et al. (131)	48	<26+0	vag Geb vs Sec o	Überlebensrate IVH G ad III-IV PVL	erhöht für vG ke ne S gn kanz ke ne S gn kanz
Arpino et al. (179)	334	<37+0	vag Geb vs e ek - ve Sec o vs No sec o	Mo a ä ce eb a e sonog a - sche Abno ma ä	ke ne S gn kanz
Vimercati et al. (180)	57	<29+0	Sec o vs vag Geb	Mo a ä ne o og sche Bee n- äch g ng	ke ne S gn kanz
Haque et al. (122)	2 3	≤ 250	vag Geb vs Sec o	Mo a ä ne o og sche En - w ck ngss ö ng IVH G ad III-IV	ke ne S gn kanz
Ghi et al. (181)	09	25+0 – 32+6	vag Geb vs Sec o	Mo a ä A ä gke en de we ßen S bs anz IVH	ke ne S gn kanz

5.4 Diskussion der eigenen Ergebnisse im Vergleich zur internationalen Literatur

Aufgabe dieser großen retrospektiven Studie war es, die Assoziation zwischen der Intention einer vaginalen Geburt (vGV) und der Mortalität bzw. des neurologischen Outcomes bei Frühgeborenen mit einem GA unter 37 0 SSW zu prüfen. Es ist nochmals besonders darauf hinzuweisen, dass sich die internationalen Studien zu diesem Thema bisher v. a. auf die Unterscheidung des Geburtsmodus zwischen vaginaler Geburt und Sectio fokussiert haben und ein vaginaler Geburtsversuch in den Analysen selten bzw. gar nicht berücksichtigt wurde. Außerdem wurden z. T. sehr unterschiedliche perinatale Risikofaktoren verwendet, was einen unmittelbaren Vergleich nur schwer zulässt.

5.4.1 Zielgröße perinatale Mortalität

Die Mortalitätsrate lag in unserem Gesamtkollektiv bei 2,7 % und betrug in der 24. SSW, 24 0 bis 27 6 SSW, 28 0 bis 31 6 SSW sowie 32 0 bis 36 6 SSW jeweils 56,0 %, 14,2 %, 2,8 %, und 0,3 %. Obwohl in unsere Analysen Kinder, die tot geboren worden bzw. im Kreißsaal verstorben sind, inkludiert wurden, ist die perinatale Mortalitätsrate in unserem Kollektiv im Vergleich zu internationalen Auswertungen niedriger (149, 168, 169, 182, 183). Dies könnte zum einen daran liegen, dass es sich bei dem Level-1-Perinatalzentrum Großhadern um eine Klinik der Maximalversorgung handelt, so dass durch erfahrenes Zusammenspiel von Neonatologen und Geburtshelfern eine optimale Betreuung garantiert ist. Zum anderen ist zu bedenken, dass unsere Daten zur Mortalität nur bis zur Entlassung der Kinder nach Hause dokumentiert wurden und dies somit, im Gegensatz zu anderen Studien, die einen längeren Beobachtungszeitraum für das Outcome von Frühgeborenen wählten, möglicherweise zu einer geringeren Mortalitätsrate beitrug.

In Übereinstimmung mit einigen internationalen Studien zur vaginalen Geburt konnten wir unter Berücksichtigung von möglichen Konfoundern nachweisen, dass ein vaginaler Geburtsversuch keinen signifikanten Vor- bzw. Nachteil hinsichtlich der perinatalen Mortalität bietet (122, 130, 132, 168-170, 179-181). Wie vorhergehende Studien jedoch zeigten, ist bei der Herangehensweise an dieses Thema eine Unterscheidung zwischen sehr kleinen Frühgebore-

nen bis etwa 1500 g und milden bzw. moderaten Frühgeborenen unabdingbar. So konnten u. a. groß angelegte Untersuchungen von Malloy demonstrieren, dass Kinder mit einem GA zwischen 22 0 und 25 6 SSW hinsichtlich der Überlebensrate von einer Sectio profitieren (162). Zum anderen konnte derselbe Autor bei Frühgeborenen ab 32 0 SSW einen gegenteiligen Effekt nachweisen: Außer für Kinder der 35. SSW war das Risiko, nach einer primären Sectio zu versterben, signifikant erhöht (163). Haupttodesursache war bei den moderaten Frühgeborenen, außer in der 36. SSW, die pulmonale Hypoplasie. Über ein erhöhtes Risiko für respiratorische Morbidität nach elektiver Sectio im Vergleich zur vaginalen Geburt wurde in der Literatur bereits berichtet (184). Ein Mechanismus, der diesem Effekt zu Grunde liegt, wurde von Jain et al. beschrieben: Wehen bewirken an den epithelialen Natriumkanälen der Lunge, durch reduzierte epitheliale Sekretion, ein vermindertes Lungenvolumen (185). Dies erklärt, dass Frühgeborene besonders nach Sectio ohne vorherige Wehentätigkeit vermehrt respiratorische Anpassungsstörungen aufweisen und somit nicht nur durch die Unreife an sich einem erhöhten Letalitätsrisiko ausgesetzt sind. Ein Hinweis darauf könnten die in unserer univariaten Analyse dargestellten, signifikant schlechteren 5-min-Apgar-Werte in den SSW 32 0 bis 36 6 nach Sectio ohne vaginalen Geburtsversuch sein.

Was bei beiden Untersuchungen von Malloy nicht berücksichtigt wurde, jedoch in engem Zusammenhang mit neonataler Mortalität und respiratorischer Morbidität steht, ist die pränatale Gabe einer antenatalen Steroidprophylaxe (ANS). Unter 24 0 SSW wurden in unserer Studie aufgrund eines palliativen Vorgehens bzw. der Unmöglichkeit der Durchführung der Therapie wegen unaufhaltsamer Frühgeburtsbestrebungen, mit 44,0 % vergleichsweise wenig Mütter mit Steroiden behandelt. Bis 31 6 SSW liegen die Raten jedoch bei über 90 % und im Gesamtkollektiv bei 56,7 % und sind somit im internationalen Vergleich überdurchschnittlich hoch (186-188). Dies könnte daran liegen, dass Kinder, bei denen im Widerspruch zur empfohlenen Einwirkzeit von 48 Stunden, die pränatale Einwirkzeit von Betamethason gerade einmal zwölf Stunden betrug, ebenfalls zum Kollektiv „Lungenreifebehandlung erhalten“ gezählt wurden. Diese Definition wurde gewählt, da Untersuchungen gezeigt haben, dass bei Frühgeborenen, deren Mütter nur eine Injektion vor Geburt erhalten haben, weniger RDS-assoziierte Mortalität und Morbidität bei deren Kindern auftraten (107). Tatsache ist, dass wir unabhängig von Risikofaktoren in Übereinstimmung mit großen, z. T. randomisierten Studien einen deutlich protektiven Effekt der ANS hinsichtlich perinataler Mortalität nachweisen konnten (86, 187, 189, 190). Dieses Resultat könnte ein weiterer Grund für die niedrige Gesamtmortalität in unserem Kollektiv sein.

Einige weitere internationale Studien konnten bei sehr kleinen Frühgeborenen ebenfalls den o. g. günstigen Effekt der Sectio hinsichtlich Mortalität darstellen (164-166, 178, 191). Teilweise bestätigen wiederum diesselben Autoren die bereits beschriebenen Nachteile der Sectio bei fortgeschrittenen GA (164, 191). Ob es sich bei diesen Fällen um ein Selektionsbias bei palliativem Vorgehen (Durchführung einer Sectio nur bei Kindern, die als überlebensfähig betrachtet worden) handelte, oder ob die Prävention von Wehen bei sehr kleinen Frühgeborenen durch eine primäre Sectio tatsächlich einen Überlebensvorteil bietet, lässt sich aufgrund des Einflusses multipler und komplexer Risikofaktoren nur schwer belegen.

Einer dieser Faktoren, der bei den Untersuchungen zum Geburtsmodus nicht außer Acht gelassen werden sollte, ist die Kindslage. Muhuri et al. konnten bei Kindern in BEL/ regelwidriger Lage in allen Gewichtsklassen bis 1500 g ein deutlich niedrigeres Risiko zu versterben bei den Kindern aufzeigen, die per Sectio entbunden worden sind (164). Dies war hingegen bei Kindern in Schädellage nur bei einem Gewicht bis 749 g signifikant. Ähnliche Ergebnisse wurden aus Australien und Washington State berichtet (192, 193). In diesem Zusammenhang ist besonders auf die kürzlich veröffentlichte Studie von Reddy et al. zu verweisen, die strukturell und inhaltlich mit unserer Studie vergleichbar ist (169). Wie auch in unseren Untersuchungen wurden die Auswirkungen eines vaginalen Geburtsversuch im Vergleich zur geplanten Sectio auf die neonatale Mortalität geprüft. Hierbei handelte es sich jedoch um Frühgeborene mit einem GA von 24 0 bis 31 6 SSW, welche zusätzlich nach Kindslage stratifiziert wurden. Für Kinder in Schädellage gab es nach vaginalem Geburtsversuch keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität, bei Kindern in BEL war diese hingegen signifikant erhöht.

Die größte multizentrische prospektiv randomisierte Untersuchung zur Frage des Entbindungsmodus bei BEL am Termin hat Vorteile für die elektive Sectio aufgezeigt (133). Obwohl es sich bei dem Kollektiv um reifgeborene Kinder am Termin handelte, lässt sich eine Tendenz erkennen und somit den bisher aufgezeigten Trend zur primären Sectioentbindung bei Frühgeburten in BEL bestärken. Die Beobachtung, dass Frühgeborene aus BEL unabhängig vom Geburtsmodus generell eine schlechtere Prognose als Schädellagen haben, stellt allerdings eine zusätzliche Schwierigkeit bei der Interpretation der umfangreichen Literatur dar (194, 195). Ein signifikanter Einfluss einer BEL/QL auf die Mortalität unabhängig vom Geburtsmodus konnte in unserer Studie nicht aufgezeigt werden. Jedoch wurde deutlich, dass signifikant weniger vaginaler Geburtsversuche ab der 25. SSW bei BEL/QL durchgeführt

wurden und dies wahrscheinlich, wie durch andere genannte Studien bestätigt, zu einem verbesserten neonatologischen Outcome beitrug.

In den univariaten Modellen unserer Studie zur perinatalen Mortalität konnten wir auch in den einzelnen Gestationsaltersgruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen vaginaler Geburtsversuch und Entbindung ohne vaginaler Geburtsversuch feststellen. Jedoch war in der Regressionsanalyse in Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen der Zusammenhang zwischen niedrigem GA und erhöhter Mortalität deutlich zu erkennen (97, 168, 180).

Die meisten vorangegangenen Studien haben die Auswirkungen des Geburtsmodus, aufgrund größerer Objektivität der Gewichtsangaben im Vergleich zum Gestationsalter auf das Geburtsgewicht basierend untersucht. Das Gestationsalter ist jedoch unmittelbarer mit dem neonatalen Outcome assoziiert und spiegelt a. e. die Organreife des Feten wider (168, 169). Jedoch werden bei solchen Analysen SGA-Kinder, die in einem breiten Bereich des GA liegen können, nicht berücksichtigt. In unseren Untersuchungen hatten Kinder mit einer Wachstumsretardierung zwischen 3.-10. Perzentile und besonders unter der 3. Perzentile ein erhöhtes Risiko zu versterben, was in der Literatur bestätigt wird (196, 197). Ob sich eine Geburt ohne vaginalen Geburtsversuch positiv auf diese Kinder auswirkt, war nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Laut einer Studie von Lee et al. scheinen jedoch SGA-Neugeborene unter der 32. SSW, da meist eine Plazentainsuffizienz vorliegt und somit bereits physiologische Reserven limitiert sind, von einer Sectio zu profitieren (128). Wylie et al. kamen in ihrer Untersuchung an IUGR-Feten unter 1500 g zu gleichen Ergebnissen, wobei nur 12 % der Kohorte vaginal entbunden worden ist (170). Eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Sectio fand bei beiden Analysen nicht statt.

Unabhängig von der Vulnerabilität der Frühgeborenen aufgrund ihrer Unreife besteht eine erhöhte Anfälligkeit für männliche Kinder unabhängig vom Geburtsmodus. Einen signifikanten Überlebensvorteil konnten mehrere Autoren bei weiblichen Frühgeborenen bis 32 0 SSW bzw. 1500 g beobachten (162, 198). Andere sahen diesen Vorteil wiederum nur bis zur 28. SSW (199). Insgesamt wurde in der Literatur wenig über den Einfluss des Geschlechts auf das Outcome von moderaten Frühgeborenen beschrieben (200). Aus unseren Daten war ein Vorteil eines Geschlechts hinsichtlich des Überlebens nicht ersichtlich, jedoch bezogen sich unsere Auswertungen auf alle Frühgeborene bis 37 0 SSW.

Wie erwartet fand sich in unseren Auswertungen bei Kindern mit schweren Fehlbildungen ein 150faches Risiko zu versterben. Die meisten vorangegangenen Studien exkludierten bei ihren Analysen zur Mortalität Neonaten, deren Tod mit kongenitalen Anomalien assoziiert war

(191). Unser Ergebnis wird jedoch durch eine Untersuchung von Linhart et al. gestützt, die ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Frühgeborenen bis 36 6 SSW mit kongenitalen Anomalien aufzeigen konnten (201).

Bei vielen der oben genannten Studien wurden bei den Untersuchungen zum Geburtsmodus einige perinatale Faktoren, die das Outcome beeinflussen, nicht berücksichtigt. Mehrlingschwangerschaft, Parität und Frühgeburtsgründe wurden zwar in unsere multivariate Regressionsanalyse zum vaginalen Geburtsversuch und zur Mortalität einkalkuliert, waren selbst jedoch keine Faktoren, die das Letalitätsrisiko von Frühgeborenen beeinflussten. Interessanterweise wurde in Studien nur in wenigen Fällen die Interaktion zwischen Chorioamnionitis und Mortalität berücksichtigt, obwohl ein Zusammenhang bereits von mehreren Autoren erforscht wurde (168, 202). Wir fanden unter Berücksichtigung von Cofaktoren heraus, dass eine histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis signifikant an einem erhöhten Mortalitätsrisiko beteiligt war. In diesem Zusammenhang sei jedoch auf ein Bias hingewiesen: Insgesamt ist die Inzidenz von Infektionszeichen der histologisch untersuchten Plazenten mit 9 % im Vergleich mit der Literatur sehr niedrig (203, 204). Ein Grund hierfür könnte die von uns festgelegte Definition des Kollektivs „Infektionszeichen Plazenta“ sein: Plazenten, die nicht histologisch untersucht wurden, wurden mit den von uns als unauffällig gewerteten, in einer Gruppe zusammengefasst, da dies größtenteils Plazenten von Kindern waren, deren Mütter präpartal keinen klinischen Anhalt auf ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) boten. Somit könnte es sich um zu viele falsch negative Ergebnisse handeln. Widerum ist zu bedenken, dass der Anteil der Kinder der nicht untersuchten Plazenten in den $SSW \geq 34$ 0 per se eine gute Prognose aufweisen.

Aus unseren univariaten Analysen ist außerdem zu beobachten, dass in einigen GA-Gruppen mehr vaginale Geburtsversuche bei Kindern mit histologisch auffälliger Plazenta durchgeführt worden sind. Dies könnte wiederum gleichzeitig auf die Ursache für die Entstehung einer Chorioamnionitis hindeuten. Ob ein vaginaler Geburtsversuch bzw. die vaginale Geburt die Ursache für die Entstehung eines AIS ist, oder eher umgekehrt das AIS die vaginale Geburt provoziert, wurde in der Literatur bisher kaum untersucht und ist daher rein spekulativ. Risken et al. konnten jedoch hinsichtlich der Mortalität in ihrer Studie einen protektiven Effekt der Sectio bei einer kleinen Gruppe von Kindern mit Amnionitis zeigen (168). Inwieweit ein vorzeitiger Blasensprung (PROM) bei diesem Thema eine Rolle spielt, war nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Ein Einfluss auf die Mortalität war nicht darstellbar.

5.4.2 Zielgröße neurologische Kurzzeitmorbidity

Neurologische Auffälligkeiten traten in unserem Kollektiv in 4,8 % der Fälle auf. Studien zu dieser Zielgröße sind schwer auffindbar, da es sich bei dem Begriff um eine ungenaue Definition handelt, die von abnormalen Trinkverhalten bis hin zu Krampfanfällen reicht. In unserer Studie konnte keine Assoziation zwischen vaginalem Geburtsversuch und neurologischen Auffälligkeiten festgestellt werden, jedoch traten letztere signifikant gehäuft bei niedrigem GA, bei männlichen Kindern und bei Kindern mit leichten oder schweren Fehlbildungen auf. In der EPIBEL Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Frühgeborenen ≤ 27 . SSW kein Zusammenhang zwischen schwerer neurologischer Morbidity (definiert als: ICH Grad III-IV oder Hydrocephalus, zystische PVL oder eine klinisch auffällige Untersuchung vor Entlassung) und Geburtsmodus bestand (165). Eine ähnliche, jedoch kleinere Untersuchung mit gleichen Ergebnissen folgte von Arpino et al. bei Kindern mit einem GA unter 37 0 SSW (179). Weder eine elektive Sectio noch eine Notsectio konnten in dieser Analyse das Risiko hinsichtlich sonografischer Abnormalitäten (Schädigung der weißen Substanz, zystische PVL, Blutung der germinalen Matrix, IVH, Ventrikulomegalie) reduzieren. Auch Grant bzw. Alfirevic konnten in ihren Reviews über prospektiv-randomisierte Studien zum Thema Geburtsmodus bei drohender Frühgeburt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen neurologischen Auffälligkeiten (Krampfanfälle, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie) und Geburtsmodus (vaginale Geburt vs. Sectio bzw. elektive Sectio vs. abwartendes Geburtsmanagement) feststellen (132, 160). Im Langzeitoutcome kleinerer Studien konnte hinsichtlich neurologischer Störungen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen vaginaler Geburt und Sectio gefunden werden (122, 180).

Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass trotz steigender Sectionhäufigkeiten bei extrem kleinen Frühgeborenen die Entscheidung über den Geburtsmodus eher anhand von geburts-hilffichen und maternalen Indikationen als an dem zu erwartenden Zustand des Kindes gestellt werden sollte.

Qiu et al. konnten jedoch zeigen, dass aktive Wehen positiv mit parenchymalen Echodensitäten und/oder Ventrikelvergrößerung korrelierten (134). Außerdem fanden die Autoren bei Kindern, die nicht aus Schädellage geboren worden sind, eine erhöhte Gefahr der Entwicklung einer Zerebralparese im Alter von zwei Jahren; der Geburtsmodus war dabei nicht von Bedeutung. Dass Wehen eine signifikante Rolle bei der neurologischen Entwicklung im Alter von 18 bis 22 Monaten spielen, konnte wiederum in einer anderen Studie an extrem kleinen Frühgeborenen nicht bestätigt werden (177).

Überraschenderweise fand sich in unseren Analysen ein signifikant reduziertes Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten bei Mehrlingsgraviditäten. Die Ursache dieses Ergebnisses ist schwer zu ergründen, zeigt sich doch bei den meisten internationalen Studien kein Unterschied zwischen frühgeborenen Einlingen und Mehrlingen bzw. sogar eine schlechtere Prognose für Mehrlinge bezüglich des neurologischen Outcomes (205-207). Eine mögliche Erklärung für die Resultate in unserer Kohorte könnte das geburtshilfliche und neonatologische Management bei Mehrlingsschwangerschaften in unserem Perinatalzentrum sein. Bei einem Anteil von über einem Drittel aller Frühgeborenen werden Mehrlingsgraviditäten in unserer Klinik besonders engmaschig kontrolliert und im Falle einer frühzeitigen Entbindung steht ein erfahrenes interdisziplinäres Team zur Erstversorgung zur Stelle, um ein optimales neonatologisches Outcome zu erreichen.

Die meisten der hier vorgestellten Studien bezogen ihre Ergebnisse aus Untersuchungen, welche über einen Zeitraum von mehreren Monaten durchgeführt wurden. In unserer Studie beschränkte sich der Beobachtungszeitraum für neurologische Auffälligkeiten nur auf die Zeit der Hospitalisierungsphase; Auffälligkeiten nach diesem Zeitpunkt wurden nicht dokumentiert. Außerdem handelte es sich bei den Untersuchungen, wie bereits erwähnt, um sehr unterschiedliche neurologische Zielgrößen.

Die Inzidenzen von IVH variieren in der Literatur stark. Sie reichen bei IVH Grad I-IV von 24,6 % bis 36,0 % bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und bei IVH Grad III-IV von 5,6 % bis 10,4 % (129, 208). Für Kinder unter 32 vollendeten SSW wird für IVH aller Grade eine Inzidenz von 11,8 % angegeben (209). Vogtmann et al. beschreiben für IVH Grad III-IV bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g bzw. unter 32 6 SSW sogar einen Bereich von 1,92 % bis 15,02 %, bzw. risikoadjustiert von 5,14 % bis 11,58 % (210). Mit 16,2 % IVH Grad I-IV und 4,2 % für IVH Grad III-IV bis zur 32. SSW entsprechen unsere Zahlen somit denen der internationalen Literatur.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der vaginaler Geburtsversuch, nach Adjustierung von möglichen Konfoundern, ein signifikanter Faktor für die Entstehung von Hirnblutungen ist. Insgesamt galt dies jedoch nicht eindeutig für schwere Hirnblutungen Grad III-IV.

Zu übereinstimmenden Ergebnissen bzgl. IVH Grad I-IV kamen Dani et al., in deren Studie es sich allerdings um extrem kleine Frühgeborene ≤ 28 6 SSW handelte (173). Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse fanden die Autoren heraus, dass eine Sectio, ein Geburtsgewicht ≥ 800 g, ein fortgeschrittenes GA (27 0 28 6 SSW) und eine antenatale Steroidpro-

phylaxe das Risiko einer Hirnblutung signifikant senken. Im univariaten Modell war in unserer Studie besonders bei Kindern mit einem GA von 24 0 bis 27 6 SSW der Vorteil einer Geburt ohne vaginaler Geburtsversuch hinsichtlich IVH Grad I-IV deutlich zu erkennen. Einige andere vorausgegangene Studien zu diesem Thema unterstützten die Hypothese, dass eine vaginale Geburt in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von frühen IVH steht (125, 170, 172, 175).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Paul et al., die zwar in einer univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss einer vaginalen Geburt bei der Entstehung von IVH Grad I-IV nachweisen konnten. Dieser Effekt war jedoch in einer multivariaten Analyse nicht mehr nachweisbar (130). Auch Qiu et. al konnten weder den Einfluss einer vaginalen Geburt, noch den Einfluss aktiver Wehen auf die Entstehung von Hirnblutungen zeigen (134).

Ein Grund, warum es sich im Vergleich zu unserer Studie um abweichende Resultate handelte, könnte die Inhomogenität der Kollektive sein. In beiden beschriebenen Studien war der Fokus auf extrem bzw. sehr kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 1500 g bzw. 580 und 2000 g gerichtet. Außerdem wurde, wie bereits weiter oben betont, im Gegensatz zu unserer Studie die Auswirkung des Geburtsmodus als solcher und nicht eines vaginalen Geburtsversuchs analysiert, sowie verschiedene Risikofaktoren in den Regressionsanalysen berücksichtigt. Zwar untersuchten Qui et al. den Einfluss muttermundswirksamer Wehen, jedoch sind diese nur ein Teil der Intention einer vaginalen Geburt. Ob es sich daher bei unserem Ergebnis allein um die Wirkung der Wehentätigkeit handelte oder aber auch eine Amniotomie oder andere wehenfördernde Maßnahmen eine Rolle spielten, müsste in einer weiteren Untersuchung geprüft werden.

Viele große retrospektive Studien konnten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigen, dass ein vaginaler Geburtsversuch bzw. der Geburtsmodus nicht mit der Entstehung von schweren Hirnblutungen (Grad III-IV) assoziiert ist (130, 176, 177, 211). Aber auch kleinere retrospektive Studien, welche mit unserer Studie aufgrund der Fallzahlen nicht direkt vergleichbar sind, jedoch eine Tendenz vorgeben, konnten keinen Zusammenhang zeigen (122, 131, 181). Andere Autoren wiederum behaupteten, dass eine Sectio caesarea hinsichtlich IVH Grad III-IV protektiv wirken würde (170, 171, 174). Erneut handelte es sich bei dem größten Teil der untersuchten Kinder um sehr kleine Frühgeborene unter 1500 g und um eine Inhomogenität der Kollektive wie z. B. Daten aus unterschiedlichen Perinatalzentren, unterschiedliche Einschlusskriterien (Kindslage, Multiparität, Kinder, die am ersten Tag verstorben sind,

Kinder mit Malformation, unterschiedliche Gaben der antenatalen Steroidprophylaxe usw.), verschiedene Untersuchungszeiträume und unterschiedliche statistische Herangehensweisen.

Thorp et al. untersuchten Kinder mit einem GA von 23 0 bis 34 6 SSW hinsichtlich mehrerer Risikofaktoren bei der Entstehung von schweren Hirnblutungen (171). V. a. ein frühes Gestationsalter, aber auch eine Chorioamnionitis waren, wie auch in unseren Analysen, positiv mit schweren Hirnblutungen assoziiert; eine Sectio wirkte sich hingegen protektiv aus.

Die insgesamt niedrigere Assoziation zwischen der Schnittenbindung und Hirnblutungen lässt sich jedoch am ehesten auf eine „Selektionsbias“ bei Kindern unter 26 0 SSW zurückführen. Bei Frühgeburtsbestrebungen in diesem Gestationsalter wird sich oftmals für ein palliatives Vorgehen entschieden mit konsekutiv höheren Anteilen an vaginalen Geburten, d. h. möglichst schonend für die Mutter, und weniger aggressiv lebensrettenden Maßnahmen, im Sinne eines „comfort care“, so dass dieses Kollektiv stärker gefährdet ist, schwere Hirnblutungen zu entwickeln (60). Dass die Bereitschaft des Geburtshelfers, eine Sectio durchzuführen unabhängig von dem tatsächlich durchgeführten Geburtsmodus entscheidend zur Morbidität und Überleben eines sehr kleinen Frühgeborenen beiträgt, haben Bottoms et al. bewiesen (167).

Tatsächlich wurde in der Studie von Thorp et al. der protektive Nutzen der Sectio in einer Detailanalyse nur bei extrem kleinen Frühgeborenen beobachtet. In unserer Analyse konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden, jedoch waren in unserem Kollektiv nur 28 Kinder von einer IVH Grad III-IV betroffen, was insgesamt zu einer limitierten Aussagekraft dieser Teilanalyse führte.

Als weitere Erklärung für die unterschiedlichen Resultate der einzelnen Studien könnten auch die verschiedenen Einschlusskriterien der Sonografiediagnostik sein. So wurden z. B. in einigen Studien Kinder, die eine IVH erst nach 72 Stunden entwickelten, von den Untersuchungen ausgeschlossen, da diese späten Blutungen höchstwahrscheinlich nicht durch den Geburtsmodus beeinflusst wurden (173). In unsere Studie gingen alle diagnostizierten Hirnblutungen bis zur Entlassung in die Analyse ein.

Zusätzlich zum Geburtsmodus, wie gerade bei den Ergebnissen von Thorp et al. beschrieben, scheinen maternale Infektionen und Chorionamnionitis zu IVH zu prädisponieren. Kinder in unserem Kollektiv, deren Plazenten bzw. Eihäute histopathologische Infektionszeichen aufwiesen, entwickelten, wenn auch nur knapp signifikant, häufiger IVH Grad III-IV. Ebenfalls fiel eine Korrelation zwischen Infektionszeichen und IVH aller Schweregrade auf, diese war jedoch statistisch nicht signifikant. Ob es sich dabei aufgrund des oben beschriebenen Bias

wegen vermutlich falsch negativen Ergebnissen des Parameters „Infektionszeichen Plazenta“ um valide Ergebnisse handelt, ist unklar.

Einige Autoren konnten bei sehr kleinen Frühgeborenen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen klinischer bzw. histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis und dem Auftreten von IVH feststellen (36, 209, 212, 213). Ein Grund hierfür könnten die bei einer pränatalen Infektion ausgeschütteten proinflammatorischen Cytokine sein (Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α), welche die Plazenta und die Blut-Hirn-Schranke passieren und die endothelialen Zellen der germinalen Matrix schädigen können. Dies wiederum führt zur Hochregulation von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen und einer Ansammlung von Leukozyten, was in einer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke resultiert. Diese Unterbrechung der endothelialen Membran in den kleinsten Kapillaren kann zu intraventrikulären Blutungen führen (99, 214, 215).

Hendson et al. postulierten hingegen, dass eine histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis keinen Einfluss auf die neurologische Entwicklung im Alter von 18 Monaten hätte (216). Dies wurde außerdem von Dexter et al. bestätigt, die einerseits eine erhöhte Inzidenz von IVH nach vaginaler Geburt bei sehr kleinen Frühgeborenen feststellten, andererseits jedoch eine neurologische Beeinträchtigung im Alter von sieben Monaten nicht nachweisen konnten (217). Die Arbeitsgruppe um Hansen konnte zeigen, dass eine vaginale Geburt bei sehr kleinen Frühgeborenen mit IVH assoziiert ist. Da diese Assoziation jedoch nach Anpassung des Risikofaktors „plazentare Inflammation“ deutlich sank, wurde dieser Effekt eher der Tatsache zugeschrieben, dass die vaginale Geburt, im Gegensatz zur Sectio, eine Infektion begünstigt und somit nur indirekt zu Hirnläsionen beiträgt (172). Unabhängig von den Folgen einer intrauterinen Infektion auf das neurologische Outcome des Kindes muss betont werden, dass diese die Geburt als solche fördert und somit den „Erfolg“ der vaginalen Geburt erhöht (21).

Wurde in unserer Studie Müttern mit Frühgeburtsbestrebungen keine antenatale Steroidprophylaxe verabreicht, so kam es bei den Kindern fast neun Mal häufiger zu IVH Grad III-IV. Dies steht, v. a. bei Betrachtung sehr kleiner Frühgeborener und Hirnblutungen aller Ausprägungsgrade, in Übereinstimmung mit einer Vielzahl internationaler Studien (125, 168, 173, 176, 189, 218). Aber auch bei reiferen Frühgeborenen bis zur 36. SSW wurde der protektive Effekt von Kortikosteroiden auf die Entwicklung von IVH beobachtet (219, 220). Bereits vor einigen Jahren konnte experimentell gezeigt werden, dass maternal verabreichte Steroide nicht nur zur Prävention eines Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen, sondern auch zu einer beschleunigten Reifung von Mikrogefäßen beitragen (221). Dieser Effekt führt zu einer erhöh-

ten Widerstandsfähigkeit der Gefäße in allen Organsystemen, v. a. äußert sich dies in der Risikoreduktion von frühen und schweren IVH (125, 176, 222, 223). Stonestreet et al. konnten an Untersuchungen von fetalen Schafen zeigen, dass nach Verabreichung von Steroiden an das Mutterschaf die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke der Schafsfeten reduziert wurde (224).

Bei anderen perinatalen bzw. fetalen Faktoren wie Wachstumsretardierungen, Kindslage, PROM, Frühgeburtsgründe oder Geschlecht konnte in unserer Studie in Übereinstimmung mit Ergebnissen der Literatur kein Zusammenhang bei der Entstehung von Hirnblutungen gezeigt werden (199, 225-228). Zwar war in unseren Analysen ein potentieller Einfluss fetaler Wachstumsretardierungen ersichtlich, jedoch erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Schlussendlich ist die Ursache einer kindlichen intraventrikulären Hirnblutung multifaktoriell und wahrscheinlich zusätzlich zu den prä- und intrapartalen Faktoren durch zahlreiche postnatale Faktoren wie Atemnotsyndrom, Pneumothorax, Sepsis, persistierender Ductus arteriosus, Indomethacin- und Surfactant-Behandlung, Hypotension und fluktuierende Blutdrücke beeinflusst (129, 171, 211). Somit ist eine alleinige Ursache nie eruierbar. Der einflussreichste Risikofaktor für Hirnblutungen beim Frühgeborenen scheint jedoch, wie auch in unserer Studie nachgewiesen, ein niedriges GA, was sich in der Unreife der cerebralen Autoregulation und der Fragilität des unreifen Gefäßbetts der germinalen Matrix äußert (229, 230).

Die Inzidenzen der PVL lagen in unserem Kollektiv zwischen 6,7 % in der 24. SSW und bis zu 1,0 % in der 29. bis 32. SSW und somit in einem ähnlichen Bereich, wie die der internationalen Literatur (231-234). Aufgrund sehr niedriger Fallzahlen in unserem Gesamtkollektiv (0,8 %) konnte eine multivariate Regressionsanalyse nicht durchgeführt werden, jedoch war aus den Ergebnissen der univariaten Analyse kein Nachteil des vaginalen Geburtsversuch hinsichtlich der Entwicklung einer PVL zu erkennen.

Der Zusammenhang zwischen geburtshilflichen Faktoren und der Entwicklung einer PVL ist noch weitestgehend ungeklärt. Die wenigen Studien, die zu diesem Thema durchgeführt worden sind, fanden bei sehr kleinen Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für PVL nach vaginaler Geburt, wobei diese Assoziation in einer logistischen Regressionsanalyse nicht mehr nachweisbar war (172, 177). Deulofeut et al. konnten hingegen in einer logistischen Regressionsanalyse bei Kindern unter 1250 g zeigen, dass diese nach vaginaler Geburt ein elf Mal höheres Risiko besaßen, eine PVL zu entwickeln, als Kinder, die per Sectio geboren worden

sind (174). Eine kleinere Studie bestätigte wiederum durch eine univariate Analyse unsere Ergebnisse, wobei es sich hierbei um eine Untersuchung mit einem ebenfalls sehr kleinen Kollektiv von nur 48 Kindern unter 26 6 SSW handelte (131).

Dass vorzeitige Wehen, aber auch PROM und eine klinische Chorioamnionitis bei der Entstehung einer PVL eine Rolle spielen, konnten Verma et al. in einer Untersuchung an 745 Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1750 g demonstrieren (36). Auch einige andere Studien sehen einen direkten Zusammenhang zwischen Chorioamnionitis/PROM bzw. maternaler Infektion und dem Auftreten einer PVL (231, 234-236). Tatsächlich haben Experimente an reifen und unreifen Tieren gezeigt, dass eine Infektion die weiße Substanz des Gehirns schädigen kann (237, 238). Auch beim Menschen waren in Untersuchungen Chorioamnionitis und erhöhte Cytokine mit Läsionen der weißen Substanz assoziiert (239, 240). Dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht untersucht werden, sollte jedoch bei Therapieüberlegungen bei klinischer Chorioamnionitis berücksichtigt werden.

Bei vielen der hier genannten Studien ist der Zeitpunkt der sonografischen Untersuchungen und somit der Detektion der PVL unklar. Dies könnte folglich mit falsch-hohen negativen Raten assoziiert sein. Einige Studien konzentrierten ihre Analysen auf Befunde, die in den ersten Lebenstagen erhoben wurden. Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Entwicklung einer PVL zwischen 14 und 60 Tagen dauern kann, je nachdem, um welches Stadium es sich handelte (172, 233). Auch in unserer Studie wurden Schädelsonografien nur bis zur Entlassung der Kinder dokumentiert und somit mögliche Läsionen, die später auftraten, nicht erfasst.

Da v. a. sehr kleine Frühgeborene, wie oben bereits beschrieben, nach vaginaler Geburtsversuch bzw. vaginaler Geburt häufiger zu Hirnblutungen neigen, führt dies zu der Annahme, dass sehr kleine Frühgeborene ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine PVL zu entwickeln. Untersuchungen konnten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine PVL nach IVH bzw. Blutungen der Germinalmatrix feststellen (103, 241).

5.4.3 Methodenkritik

Unsere Studie ist eine der wenigen, die in einer relativ großen Population (nämlich von 2404 Frühgeborenen) die Auswirkungen eines vaginalen Geburtsversuchs auf das neonatologische Outcome untersuchte. Dabei müssen jedoch auch einige Einschränkungen in Betracht gezogen werden. Zunächst handelte es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Untersuchung nur einer Institution, was jedoch auch hinsichtlich der Konsistenz in Therapie und Fachwissen als Vorteil angesehen werden könnte. Retrospektive Beobachtungsstudien sind, um die Effektivität von Behandlungs- oder Interventionsstrategien zu beurteilen, nicht annähernd geeignet wie prospektiv-randomisierte Studien. Obwohl eine Reihe von Konfoundern wie Gestationsalter, Mehrlingsschwangerschaft, Geschlecht, Parität, Kindslage, Frühgeburtsgründe, PROM, Infektionszeichen der Plazenta, antenatale Steroidgabe und fetale Wachstumsretardierungen berücksichtigt worden sind, konnten einige unbekannte Faktoren nicht einbezogen werden. Beispielsweise waren individuelle Umstände, die die Entscheidung des Geburtshelfers hinsichtlich des Geburtsmodus beeinflusst haben könnten, wie z. B. das Stadium der Geburt, nicht bekannt. Jedoch scheint die Durchführbarkeit experimenteller Studien zu diesem Thema, wie bereits weiter oben beschrieben, aufgrund von Rekrutierungsproblemen und folglich insuffizienter statistischer Aussagekraft nur schwer möglich.

Unser Datenbestand enthielt außerdem keine Information über das maternale Outcome nach Geburt. In einem von der WHO 2005 durchgeführten Gutachten zu maternaler und perinataler Gesundheit war das Risiko für Mütter nach Kaiserschnitt zu versterben, im Vergleich zur vaginalen Geburt, drei bis fünf Mal höher, zwei Mal höher auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden bzw. eine Hysterektomie zu erhalten (242). Diese Daten sind jedoch Ergebnisse einer internationalen Untersuchung und lassen Rückschlüsse über ein ähnliches Risiko in Europa bzw. USA nur bedingt zu. Jedoch bestätigten die Zahlen aus dem aktuellen Review der Cochrane Datenbank über prospektiv-randomisierte Studien zum Thema geplante Sectio bei Frühgeborenen z. T. diese Ergebnisse (160). Puerperale Pyrexie und andere Infektionen wurden häufiger bei Müttern festgestellt, die per Sectio entbunden worden sind. Aber auch maternale Thrombosen, Lungenembolien und exzessiver Blutverlust, v. a. weil bei der verfrühten Sectio häufig eine vertikale Inzision durchgeführt wird, traten laut anderer Autoren nach Schnittentbindung signifikant häufiger auf (243, 244). Außerdem ist ein Kaiserschnitt mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für weitere Sectiones, mit den dazu gehörigen Risiken wie Plazenta praevia, Plazentalösung und Uterusruptur assoziiert (245).

Um die Aussagekraft der Studie zu optimieren, wurde ein großes Zeitintervall zwischen dem ersten und letzten Fall gewählt. Obwohl sich der Untersuchungszeitraum in der Post-surfactant-Ära befand und auch eine antenatale Steroidprophylaxe bereits am Anfang weitestgehend angewendet wurde, kam es im Laufe der Jahre zu Änderungen im intensivmedizinischen und geburtshilflichen Management, was auch einen Einfluss auf unsere Resultate gehabt haben könnte.

Letztendlich bot unsere Studie keine Informationen über nicht-neurologische neonatale Morbiditäten bzw. Langzeitergebnisse. Die Zielgrößen der von uns gewählten Morbiditäten, wie neurologische Auffälligkeiten, IVH und PVL, waren Diagnosen, die durch sonografische Untersuchungen gestellt worden sind und nur wenig über das klinische Langzeitoutcome aussagen. Jedoch konnte im Umkehrschluss in einer Studie von De Vries et al. gezeigt werden, dass 80 % der Kinder, die eine Zerebralparese entwickelten, in der Neonatalperiode wesentliche sonografische Auffälligkeiten aufwiesen (246).

5.4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei kleinen Frühgeborenen unter 32 0 SSW ist in unserer Klinik der Kaiserschnitt der Regelmodus. Wir konnten mit unseren Ergebnissen jedoch demonstrieren, dass nicht ein vaginaler Geburtsversuch, sondern v. a. ein niedriges GA als Schlüsselfaktor zu einer ungünstigen Kurzzeitprognose von Frühgeborenen beiträgt. Zwar konnte eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von IVH Grad I-IV und vaginalem Geburtsversuch nachgewiesen werden. Welcher Aspekt des vaginalen Geburtsversuchs, also Wehen, Dauer der Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode, Blasensprung, Amniotomie, Latenzzeit des Blasensprungs oder Geburtsmechanik, dabei dominierte, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen. Eine deutliche Trennung des Einflusses von Pathologien einerseits und Wehentätigkeit oder intrapartalen Komplikationen andererseits auf die Entstehung von Hirnblutungen scheint nicht möglich. Dem potentiellen Nutzen eines primären Kaiserschitts sollten, wie bereits oben erwähnt, auch die Nachteile, die sich für die Mutter ergeben könnten, gegenübergestellt werden.

Um den tatsächlichen Einfluss des Geburtsmodus auf Frühgeborene aufzuklären, wären weitere prospektiv-randomisierte Studien notwendig. Diese bringen wiederum eine große Her-

ausforderung hinsichtlich Ethik, Rekrutierung und Crossover mit sich, und sind deshalb wohl nur schwer realisierbar.

Die Informationen über den vaginalen Geburtsversuch ist bei der Beratung von Familien über Vorteile und Risiken einer vaginalen Geburt bei drohender Frühgeburt enorm wichtig. Der Geburtshelfer sollte sich über das potentiell erhöhte Risiko eines vaginalen Geburtsversuchs gegenüber der primären Sectio stets bewusst sein, allein aufgrund der Tatsache, dass bei einem vaginalen Geburtsversuch die Gefahr einer Notsectio erhöht ist und sich folglich besondere logistische Anforderungen nicht nur für ihn, sondern insbesondere für den Neonatologen ergeben. Durch eine elektive Sectio können günstigere Voraussetzungen für eine sorgfältigere Vorbereitung geschaffen werden, was wiederum zu einem besseren Outcome des Neugeborenen beiträgt.

Beim Management von Frühgeburtsbestrebungen sollten, auch im Notfall, wenn möglich, immer ein erfahrener Geburtshelfer und Neonatologe involviert sein, um den werdenden Eltern alle therapeutischen Möglichkeiten anzubieten und über das Outcome aufzuklären. Schneider gibt zum Geburtsmodus bei frühen Frühgeburten (unter der 32. SSW) folgende Empfehlungen (60):

- Beckenendlage: elektive Sectio
- Schwangerschaftsbeendigung aus mütterlicher/fetaler Indikation bei fehlender Wehentätigkeit und unreifer Zervix: elektive Sectio
- aktive Wehentätigkeit Kopflage, mit oder ohne Blasensprung: vaginale Geburt (selektive Sectio)

Solange jedoch keine international einheitlichen Empfehlungen basierend auf Untersuchungsergebnissen von prospektiv-randomisierten Studien vorliegen, bleibt die Sectio caesarea, sei es allein aus forensischen Gründen, wohl als Regelmodus v. a. bei sehr kleinen Frühgeburten bestehen. Dass dies allerdings bei steigenden Inzidenzen von Frühgeborenen enorme sozialökonomische Auswirkungen auf das Gesundheitssystem haben könnte, sollte bei diesem Aspekt nicht vernachlässigt werden (247).

Schlussendlich ist das oberste Ziel des Geburtshelfers, vorzeitige Geburtsbestrebungen zu verhindern bzw. einzudämmen und Entscheidungen zum Wohle des Fetus und der Mutter am individuellen Fall frühzeitig abzuwägen.

6 Zusammenfassung

Die Frühgeburt ist in den letzten Jahren, v.a. in den westlichen Nationen zu einem bedeutenden medizinischen und ökonomischen Problem geworden (1, 139). Aufgrund steigender Zahlen überlebender Kinder unter der 37. SSW, rückt die Frühgeburt immer mehr in den Fokus der Perinatalogie. Doch wie kann der Geburtshelfer schon präpartal das Outcome dieser kleinen Menschen beeinflussen? Um dieser Frage nachzugehen, war das Ziel der vorliegenden Dissertation den Zusammenhang zwischen präpartalen Faktoren, Kurzzeitmortalität und neurologischem Kurzzeitoutcome von Frühgeborenen zu prüfen. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Einfluss des vaginalen Geburtsversuchs. Hierfür wurde eine retrospektive Analyse anhand der Daten von 2404 Kindern mit einem GA zwischen 23 0 und 36 6 SSW, die zwischen den Jahren 2000 und 2007 im Perinatalzentrum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern, Klinikum der Universität München lebend geboren worden sind, durchgeführt. Als neurologisches Kurzzeitoutcome dienten die Parameter neurologische Auffälligkeiten, IVH Grad I-IV und IVH Grad III-IV und PVL.

Die Verteilung der Kinder in den einzelnen SSW unterteilte sich wie folgt:

- <24 0 SSW: 25 Kinder
- 24 0 bis 27 6 SSW: 232 Kinder
- 28 0 bis 31 6 SSW: 393 Kinder und
- 32 0 bis 36 6 SSW: 1754 Kinder

Der Anteil vaginaler Geburtsversuche in diesen Wochen betrug 80 %, 23 %, 19 % und 48 %, von denen wiederum 90 %, 61 %, 43 % bzw. 75 % erfolgreich endeten. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass ein vaginaler Geburtsversuch ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von IVH Grad I-IV darstellt (OR 1,80, 95 % KI 1,07 – 3,02), jedoch nicht für die Kurzzeitmortalität, neurologische Auffälligkeiten, oder IVH Grad III-IV. Für alle vier Zielgrößen zeigte sich ein niedriges GA als einflussreichster Parameter. Zusätzlich wirkte sich eine intrauterine Infektion, nicht erhaltene antenatale Steroidprophylaxe, eine Wachstumsretardierung sowie schwere Fehlbildungen signifikant negativ auf das Überleben aus. Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften entwickelten signifikant weniger neurologische Auffälligkeiten, männliche Kinder und Kinder mit schweren Fehlbildungen zeigten hin-

gegen häufiger Neurologien. IVH Grad III-IV traten signifikant gehäuft nach intrauteriner Infektion bzw. nicht erhaltener Steroidprophylaxe auf.

In Übereinstimmung mit der internationalen Literatur konnten wir zeigen, dass weniger der Geburtsmodus als mehr das GA bzw. andere perinatale Risikofaktoren, insbesondere die antenatale Steroidprophylaxe, einen bedeutenden Einfluss auf die Kurzzeitmortalität und neurologische Kurzzeitmorbidity von Frühgeborenen haben.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

AIS = Amnioninfektionssyndrom

ANS = antenatale Steroidprophylaxe

BE = Base Excess

BEL = Beckenendlage

BMI = Body-Mass-Index

BPD = bronchopulmonale Dysplasie

CRH = Cortico-Releasing-Hormone

CRIB = Clinical-Risk-Index for Babies

CRP = C-reaktives Protein

CTG = Cardiotokogramm

DGGG = Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

DHEAS = Dehydroepiandrosteron

ELBW = Extreme Low Birth Weight

FG = Frühgeburt

FIRS = Fetal Inflammatory Response Syndrome

GG = Geburtsgewicht

GA = Gestationsalter

h = Stunde

IL = Interleukin

IQ = Intelligenzquotient

IUGR = intrauterine Growth Retardation

IUFT= intrauteriner Fruchttod

IVF= In-vitro-Fertilisation

IVH= intraventrikuläre Hirnblutung

KI= Konfidenzintervall

LBW= Low Birth Weight

LMU= Ludwig-Maximilians-Universität

NEC = nekrotisierende Enterokolitis

n = Anzahl

NO-Donoren = Stickstoffmonoxid-Donoren

OR = Odds Ratio

p = Power

PDA = persistierender Ductus arteriosus

PROM = Premature Rupture of Membranes

PPROM = Preterm Premature Rupture of Membranes

PVL = periventrikuläre Leukomalazie

QL = Querlage

RDS = Respiratory Distress Syndrome

SGA = Small for Gestational Age

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

SL = Schädellage

SSW = Schwangerschaftswoche

Tab = Tabelle

TNF- α = Tumornekrosefaktor- α

vGV = vaginaler Geburtsversuch

VLBW = Very Low Birth Weight

WHO = World Health Organisation

ZNS = zentrales Nervensystem

8 Anhang

Tab. I: Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien, modifiziert nach Grant et al. (138)

	SSW	Lage	Elektive Sectio (alle:CS)	Selektive Sectio (alle:CS)	Intrakranielle Pathologie		Todesfälle		Maternale Morbidity	
					Gruppe elektiv	Gruppe selektiv	Gruppe elektiv	Gruppe selektiv	Gruppe elektiv	Gruppe selektiv
(157) Daten: Intention-to- treat	28 36	BEL	12:11	15:0	0/12	0/15	0/12	0/15	4/12	0/15
(159) nach 52 Mo beendet	28 36	BEL	18:15	20:7	0/18	2/20	1/18	3/20		
(156) nach 23 Mo beendet	26 32	BEL	5:4	8:2	1/3	0/4	0/5	1/8	2/5	0/8
(248) nach 5 Mo beendet)	26 31	SL/ BEL	2:2	2:2	0/2	0/2	0/4	0/2	2/4	2/2
McLennan (nicht publi- ziert) vorzeiti- ge Beendigung	24 32	SL/ BEL	2:2	0						
(158) nach 6 Mo beendet	26 33	SL	23:18	15:0	3/23	1/15	1/23	2/15	0/23	0/15

9 Literaturverzeichnis

1. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2008 Jul 30;57(2):1-32. PubMed PMID: 18972721. Epub 2008/11/01. eng.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010 Jan;88(1):31-8. PubMed PMID: 20428351. Pubmed Central PMCID: 2802437. Epub 2010/04/30. eng.
3. WHO. International Classification of Diseases (ICD): WHO: Genf, Schweiz. Available from: <http://www.who.int>.
4. Dudenhausen. Praktische Geburtshilfe: mit geburtshilflichen Operationen. Berlin/Boston: Walther de Gruyter GmbH & Co; 2011.
5. Mandy G. Incidence and mortality of the premature infant. 2011.
6. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996 Feb;87(2):163-8. PubMed PMID: 8559516. Epub 1996/02/01. eng.
7. Mathews TJ, Minino AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics.* 2008 2011;127(1):146-57. PubMed PMID: 21173001. Epub 2010/12/22. eng.
8. AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2011 16/1 - Geburtshilfe. Available from: <http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe.html>.
9. EURO-PERISTAT Project: European Perinatal Health Report 2008. . Available from: <http://www.europeristat.com/our-publications/european-perinatal-health-report.html>.
10. Schleußner. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 (110(13)):227-36.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. PubMed PMID: 18177778. Epub 2008/01/08. eng.
12. Kainer F. Facharzt Geburtsmedizin. München: Elsevier GmbH; 2006.
13. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:7-16. PubMed PMID: 11520396. Epub 2001/08/25. eng.
14. WHO. Preterm birth. Fact Sheet 363 2012 [May 2012]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
15. Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. München: Elsevier GmbH; 2007.
16. Gibb W. The role of prostaglandins in human parturition. *Ann Med.* 1998 Jun;30(3):235-41. PubMed PMID: 9677008. Epub 1998/07/24. eng.
17. Challis JR, Hooper S. Birth: outcome of a positive cascade. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1989 Nov;3(3):781-93. PubMed PMID: 2698155. Epub 1989/11/01. eng.
18. Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, Smith R, Taggart MS, Schulkin J. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 3):S232-41. PubMed PMID: 9914624. Epub 1999/01/23. eng.
19. Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet.* 1999 Oct 30;354(9189):1546-9. PubMed PMID: 10551516. Epub 1999/11/07. eng.

20. Schneider H, Husslein, P, Schneider, K.T.M. Geburtshilfe. Heidelberg: Springer; 2008.
21. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):3-13. PubMed PMID: 11921380. Epub 2002/03/29. eng.
22. Goerke K. SJ, Valet A. Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe. München, Jena: Urban & Fischer; 2003.
23. Tracey M, Fletcher HS. Appendicitis in pregnancy. *Am Surg.* 2000 Jun;66(6):555-9; discussion 9-60. PubMed PMID: 10888131. Epub 2000/07/11. eng.
24. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13. PubMed PMID: 8910829. Epub 1996/10/01. eng.
25. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Dec;171(6):1660-7. PubMed PMID: 7802084. Epub 1994/12/01. eng.
26. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006 Dec;113 Suppl 3:17-42. PubMed PMID: 17206962. Epub 2007/01/09. eng.
27. Elovitz MA, Mrinalini C. Animal models of preterm birth. *Trends Endocrinol Metab.* 2004 Dec;15(10):479-87. PubMed PMID: 15541647. Epub 2004/11/16. eng.
28. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev.* 2007 Dec;65(12 Pt 2):S194-202. PubMed PMID: 18240548. Epub 2008/02/05. eng.
29. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, Reddy AP, Jacob T, Turner M, et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA.* 2004 Jul 28;292(4):462-9. PubMed PMID: 15280344. Epub 2004/07/29. eng.
30. AGMFM. AWMF Leitlinie 015/029 Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung: Expertenkommission der AGI der DGGG; 2006. Available from: <http://www.agmfm.de>.
31. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):773-9. PubMed PMID: 10521727. Epub 1999/10/16. eng.
32. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Mar;182(3):675-81. PubMed PMID: 10739529. Epub 2000/03/30. eng.
33. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1433-40. PubMed PMID: 9065108. Epub 1996/05/01. eng.
34. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:30-3. PubMed PMID: 12763108. Epub 2003/05/24. eng.
35. Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet Gynecol.* 1987 Aug;70(2):183-6. PubMed PMID: 3601280. Epub 1987/08/01. eng.
36. Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Feb;176(2):275-81. PubMed PMID: 9065168. Epub 1997/02/01. eng.

37. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet*. 1995 Dec 2;346(8988):1449-54. PubMed PMID: 7490990. Epub 1995/12/02. eng.
38. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 (2):CD001058. PubMed PMID: 12804398. Epub 2003/06/14. eng.
39. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb;174(2):589-97. PubMed PMID: 8623790. Epub 1996/02/01. eng.
40. Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol*. 2001 Dec;28(4):837-47. PubMed PMID: 11817193. Epub 2002/01/31. eng.
41. Spätling L, Schneider H. Prophylaxe und Therapie vorzeitiger Wehen. In: Künzel W, Wulf K., editor. *Frühgeburt*. 4. Auflage. München Wien Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 2003.
42. Golan D, Aharoni A, Gonen R, Boss Y, Sharf M. Early spontaneous rupture of the post myomectomy gravid uterus. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990 Feb;31(2):167-70. PubMed PMID: 1968865. Epub 1990/02/01. eng.
43. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jul;163(1 Pt 1):130-7. PubMed PMID: 2197863. Epub 1990/07/01. eng.
44. Gopel W, Kim D, Gortner L. Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1411-2. PubMed PMID: 10227228. Epub 1999/05/05. eng.
45. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Aug;177(2):402-5. PubMed PMID: 9290458. Epub 1997/08/01. eng.
46. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):414-43. PubMed PMID: 8174665. Epub 1993/01/01. eng.
47. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2009 Mar;13(2):164-75. PubMed PMID: 18484173. Epub 2008/05/20. eng.
48. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*. 2000 Aug;5(3):231-41. PubMed PMID: 10956448. Epub 2000/08/24. eng.
49. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-40. PubMed PMID: 15203816. Epub 2004/06/19. eng.
50. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):882-6. PubMed PMID: 15746686. Epub 2005/03/05. eng.
51. Bryan E. The impact of multiple preterm births on the family. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:24-8. PubMed PMID: 12763107. Epub 2003/05/24. eng.
52. Friese K, Plath Ch., Briese V. *Frühgeburt und Frühgeborenes*. Eine interdisziplinäre Aufgabe. Plath Ch. BV, editor. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2000.
53. Davidoff MJ, Petrini J, Damus K, Russell RB, Mattison D. Neural tube defect-specific infant mortality in the United States. *Teratology*. 2002;66 Suppl 1:S17-22. PubMed PMID: 12239739. Epub 2002/09/20. eng.

54. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):287 e1-8. PubMed PMID: 18771986. Epub 2008/09/06. eng.
55. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V, Sullivan LM, Malone FD, et al. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):318-24. PubMed PMID: 17666606. Epub 2007/08/02. eng.
56. Challis JR, Bloomfield FH, Bocking AD, Casciani V, Chisaka H, Connor K, et al. Fetal signals and parturition. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Dec;31(6):492-9. PubMed PMID: 16343248. Epub 2005/12/14. eng.
57. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):858-65. PubMed PMID: 8238139. Epub 1993/10/01. eng.
58. Schneider H, Naiem, A., Malek, A., Hänggi, W. Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtsh u Frauenheilk* 1994;54:12-9.
59. Macones GA, Segel SY, Stamilio DM, Morgan MA. Prediction of delivery among women with early preterm labor by means of clinical characteristics alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Dec;181(6):1414-8. PubMed PMID: 10601922. Epub 1999/12/22. eng.
60. Schneider H. [Gentle obstetrical management for very early preterm deliveries]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2004 Jan;44(1):10-8. PubMed PMID: 14673223. Epub 2003/12/16. Schonende Geburtsleitung bei sehr frühen Frühgeburten. ger.
61. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 (2):CD000065. PubMed PMID: 10796110. Epub 2000/05/05. eng.
62. Leitlinien A. Available from: <http://www.agmfim.de>.
63. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):477-87. PubMed PMID: 17671256. Epub 2007/08/03. eng.
64. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77. PubMed PMID: 10546776. Epub 1999/11/05. eng.
65. Bukowski R, Saade GR. New developments in the management of preterm labor. *Semin Perinatol.* 2001 Oct;25(5):272-94. PubMed PMID: 11707016. Epub 2001/11/15. eng.
66. Carey JC, Klebanoff MA. What have we learned about vaginal infections and preterm birth? *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):212-6. PubMed PMID: 12889588. Epub 2003/08/02. eng.
67. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1493-502. PubMed PMID: 15284720. Epub 2004/07/31. eng.
68. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 (2):CD000262. PubMed PMID: 10796189. Epub 2000/05/05. eng.
69. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar;188(3):752-8. PubMed PMID: 12634652. Epub 2003/03/14. eng.
70. King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 (2):CD000246. PubMed PMID: 10796188. Epub 2000/05/05. eng.
71. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med.* 2001 Apr;20(3 Suppl):62-72. PubMed PMID: 11306234. Epub 2001/04/18. eng.

72. Varma R, Gupta JK. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Jan 1;124(1):10-4. PubMed PMID: 16129546. Epub 2005/09/01. eng.
73. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 (8):CD001058. PubMed PMID: 20687063. Epub 2010/08/06. eng.
74. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001 (2):CD000490. PubMed PMID: 11405965. Epub 2001/06/19. eng.
75. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):375 e1-8. PubMed PMID: 19788970. Pubmed Central PMCID: 2768604. Epub 2009/10/01. eng.
76. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):663-71. PubMed PMID: 21446209. Epub 2011/03/31. eng.
77. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH, et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 2):1127-31. PubMed PMID: 16157124. Epub 2005/09/15. eng.
78. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD007873. PubMed PMID: 23728668. Epub 2013/06/04. eng.
79. Saling E, Schumacher E. [Total surgical cervical occlusion. Conclusions from data of several clinica, which use total surgical cervical occlusion]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1996 May-Jun;200(3):82-7. PubMed PMID: 8963889. Epub 1996/05/01. Der operative Totale Muttermund-Verschluss (TMV). Erhebungen von Daten einiger Kliniken, die den TMV einsetzen. ger.
80. Hormel K, Kunzel W. [Total occlusion of the uterine cervix. Prevention of late abortion and premature labor]. *Gynakologe.* 1995 Jun;28(3):181-6. PubMed PMID: 7657179. Epub 1995/06/01. Der totale Muttermundverschluss. Pravention von Spataborten und Fruhgeburten. ger.
81. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet.* 2013 Jan 19;381(9862):223-34. PubMed PMID: 23158883. Pubmed Central PMCID: 3572865. Epub 2012/11/20. eng.
82. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1672-81. PubMed PMID: 18420500. Pubmed Central PMCID: 2597069. Epub 2008/04/19. eng.
83. Mohamed MA, Nada A, Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. *Pediatrics.* Aug;126(2):e360-6. PubMed PMID: 20624810. Epub 2010/07/14. eng.
84. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1429-36. PubMed PMID: 18364485. Epub 2008/03/28. eng.
85. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics.* 2003 Jan;111(1):e61-6. PubMed PMID: 12509596. Pubmed Central PMCID: 1382183. Epub 2003/01/02. eng.

86. Costeloe K. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3:10-2. PubMed PMID: 17206960. Epub 2007/01/09. eng.
87. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Aug 10;343(6):378-84. PubMed PMID: 10933736. Epub 2000/08/10. eng.
88. Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC, et al. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants. *Obstet Gynecol*. 2004 Aug;104(2):225-31. PubMed PMID: 15291991. Epub 2004/08/05. eng.
89. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001 Nov;50(5):553-62. PubMed PMID: 11641446. Epub 2001/10/20. eng.
90. Finnstrom O, Otterblad Olausson P, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr*. 1998 Oct;87(10):1055-60. PubMed PMID: 9825972. Epub 1998/11/24. eng.
91. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008 Jan 19;371(9608):261-9. PubMed PMID: 18207020. Epub 2008/01/22. eng.
92. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443-56. PubMed PMID: 20732945. Pubmed Central PMCID: 2982806. Epub 2010/08/25. eng.
93. Roos R, Genzel-Boroviczeny O, Proquitte H. Checkliste Neonatologie, Das Neo-ABC. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
94. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):529-34. PubMed PMID: 305471. Epub 1978/04/01. eng.
95. Vergani P, Patane L, Doria P, Borroni C, Cappellini A, Pezzullo JC, et al. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta*. 2000 May;21(4):402-7. PubMed PMID: 10833376. Epub 2000/06/02. eng.
96. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Sep 20;284(11):1417-24. PubMed PMID: 10989405. Epub 2000/09/16. eng.
97. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):147 e1-8. PubMed PMID: 17306659. Epub 2007/02/20. eng.
98. Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, Paterlini G, Tagliabue P, Parravicini E, et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 1):536-43. PubMed PMID: 8928712. Epub 1996/09/01. eng.
99. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res*. 1997 Jul;42(1):1-8. PubMed PMID: 9212029. Epub 1997/07/01. eng.
100. Berger R, Garnier Y, Jensen A. Perinatal brain damage: underlying mechanisms and neuroprotective strategies. *J Soc Gynecol Investig*. 2002 Nov-Dec;9(6):319-28. PubMed PMID: 12445595. Epub 2002/11/26. eng.
101. van Gelder-Hasker MR, van Wezel-Meijler G, de Groot L, van Geijn HP, de Vries JI. Peri- and intraventricular cerebral sonography in second- and third-trimester high-risk fetuses: a comparison with neonatal ultrasound and relation to neurological development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Aug;22(2):110-20. PubMed PMID: 12905502. Epub 2003/08/09. eng.

102. Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and "periventricular" leukomalacia: how are they related? *Pediatr Neurol.* 1996 Sep;15(2):127-36. PubMed PMID: 8888047. Epub 1996/09/01. eng.
103. Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, et al. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr.* 1999 May;134(5):539-46. PubMed PMID: 10228286. Epub 1999/05/06. eng.
104. Soll RF, Lucey JF. Surfactant replacement therapy. *Pediatr Rev.* 1991 Mar;12(9):261-7. PubMed PMID: 2006129. Epub 1991/03/01. eng.
105. Crowley P. Antenatal corticosteroids--current thinking. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:77-8. PubMed PMID: 12763117. Epub 2003/05/24. eng.
106. Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Kohan R, et al. Effect of interval from fetal corticosteroid treatment to delivery on postnatal lung function of preterm lambs. *J Appl Physiol.* 1996 Feb;80(2):591-7. PubMed PMID: 8929603. Epub 1996/02/01. eng.
107. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol.* 2003 Aug;102(2):352-5. PubMed PMID: 12907112. Epub 2003/08/09. eng.
108. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):588-95. PubMed PMID: 15041985. Epub 2004/03/26. eng.
109. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Oct 3;286(13):1581-7. PubMed PMID: 11585480. Epub 2001/10/05. eng.
110. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics.* 2000 Jun;105(6):E77. PubMed PMID: 10835090. Epub 2000/06/02. eng.
111. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol.* 2001 Aug;6(4):293-307. PubMed PMID: 11972431. Epub 2002/04/26. eng.
112. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004 Nov 17;292(19):2357-65. PubMed PMID: 15547163. Epub 2004/11/18. eng.
113. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):285-91. PubMed PMID: 12165580. Epub 2002/08/08. eng.
114. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003 Aug;27(4):293-301. PubMed PMID: 14510320. Epub 2003/09/27. eng.
115. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jul;177(1):19-26. PubMed PMID: 9240577. Epub 1997/07/01. eng.
116. Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):46-50. PubMed PMID: 11921386. Epub 2002/03/29. eng.

117. Altman M, Vanpee M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):239-44 e1. PubMed PMID: 20828716. Epub 2010/09/11. eng.
118. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2007 May 24;356(21):2165-75. PubMed PMID: 17522400. Epub 2007/05/25. eng.
119. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2007. *Natl Vital Stat Rep*. 2009;57(12). PubMed PMID: 17432301. Epub 2009/03/18. eng.
120. BÄK. Zahl der Woche. *Deutsches Ärzteblatt*. 2009 4. September 2009;106(36):1694.
121. Bottoms S. Delivery of the premature infant. *Clin Obstet Gynecol*. 1995 Dec;38(4):780-9. PubMed PMID: 8616975. Epub 1995/12/01. eng.
122. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Mar;277(3):207-12. PubMed PMID: 17694314. Epub 2007/08/19. eng.
123. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2007 Dec 5;56(6):1-103. PubMed PMID: 18277471. Epub 2008/02/19. eng.
124. Batton B, Burnett C, Verhulst S, Batton D. Extremely preterm infant mortality rates and cesarean deliveries in the United States. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):43-8. PubMed PMID: 21691161. Epub 2011/06/22. eng.
125. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Mar;172(3):795-800. PubMed PMID: 7892866. Epub 1995/03/01. eng.
126. Harper RG, Rehman KU, Sia C, Buckwald S, Spinazzola R, Schlessel J, et al. Neonatal outcome of infants born at 500 to 800 grams from 1990 through 1998 in a tertiary care center. *J Perinatol*. 2002 Oct-Nov;22(7):555-62. PubMed PMID: 12368972. Epub 2002/10/09. eng.
127. Philip AG, Allan WC. Does cesarean section protect against intraventricular hemorrhage in preterm infants? *J Perinatol*. 1991 Mar;11(1):3-9. PubMed PMID: 2037885. Epub 1991/03/01. eng.
128. Lee HC, Gould JB. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1836-44. PubMed PMID: 17142505. Epub 2006/12/05. eng.
129. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e590-5. PubMed PMID: 12728115. Epub 2003/05/03. eng.
130. Paul DA, Sciscione A, Leef KH, Stefano JL. Caesarean delivery and outcome in very low birthweight infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002 Feb;42(1):41-5. PubMed PMID: 11926639. Epub 2002/04/03. eng.
131. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, Karck U, Linderkamp O. Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. *Am J Perinatol*. 2003 May;20(4):181-8. PubMed PMID: 12874728. Epub 2003/07/23. eng.
132. Grant A, Glazener CM. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 (2):CD000078. PubMed PMID: 11405950. Epub 2001/06/19. eng.
133. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised

- multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1375-83. PubMed PMID: 11052579. Epub 2000/10/29. eng.
134. Qiu H, Paneth N, Lorenz JM, Collins M. Labor and delivery factors in brain damage, disabling cerebral palsy, and neonatal death in low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1143-9. PubMed PMID: 14586368. Epub 2003/10/31. eng.
 135. Leviton A, Fenton T, Kuban KC, Pagano M. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol*. 1991 Jan;6(1):35-40. PubMed PMID: 2002199. Epub 1991/01/01. eng.
 136. Leviton A, Pagano M, Kuban KC. Etiologic heterogeneity of intracranial hemorrhages in preterm newborns. *Pediatr Neurol*. 1988 Sep-Oct;4(5):274-8. PubMed PMID: 3242529. Epub 1988/09/01. eng.
 137. Perlman JM, Risser R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-term outcome. *Pediatr Neurol*. 1993 Jul-Aug;9(4):277-82. PubMed PMID: 8216539. Epub 1993/07/01. eng.
 138. Grant A, Penn ZJ, Steer PJ. Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Dec;103(12):1197-200. PubMed PMID: 8968235. Epub 1996/12/01. eng.
 139. Behrman R BA. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes 2007. 2010/07/30 ed. Washington (DC): Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
 140. Potijk MR, de Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Arch Dis Child*. 2012 Feb;97(2):112-7. PubMed PMID: 22147746. Epub 2011/12/08. eng.
 141. Lund LK, Vik T, Lydersen S, Lohaugen GC, Skranes J, Brubakk AM, et al. Mental health, quality of life and social relations in young adults born with low birth weight. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:146. PubMed PMID: 23216805. Pubmed Central PMCID: 3541130. Epub 2012/12/12. eng.
 142. Lohaugen GC, Gramstad A, Evensen KA, Martinussen M, Lindqvist S, Indredavik M, et al. Cognitive profile in young adults born preterm at very low birthweight. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1133-8. PubMed PMID: 21175467. Epub 2010/12/24. eng.
 143. Petrou S, Henderson J, Bracewell M, Hockley C, Wolke D, Marlow N. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early Hum Dev*. 2006 Feb;82(2):77-84. PubMed PMID: 16466865. Epub 2006/02/10. eng.
 144. Petrou S, Khan K. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: primary and secondary evidence. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Jun;17(3):170-8. PubMed PMID: 22364679. Epub 2012/03/01. eng.
 145. Treyvaud K, Doyle LW, Lee KJ, Roberts G, Cheong JL, Inder TE, et al. Family functioning, burden and parenting stress 2 years after very preterm birth. *Early Hum Dev*. 2011 Jun;87(6):427-31. PubMed PMID: 21497029. Epub 2011/04/19. eng.
 146. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004454. PubMed PMID: 16856047. Epub 2006/07/21. eng.
 147. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet*. 1993 Jul 24;342(8865):193-8. PubMed PMID: 8100927. Epub 1993/07/24. eng.
 148. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time

- trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162-72. PubMed PMID: 22682464. Epub 2012/06/12. eng.
149. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Jun;17(3):120-5. PubMed PMID: 22264582. Epub 2012/01/24. eng.
 150. Kirschner W HH, Pogonke MA. Kosten der Früh- und Nichtfrühgeburten und die Effektivität und Effizienz von Präventionsprogrammen am Beispiel von Baby Care. *Präv Gesundheitsf*. 2009 (4):41-50.
 151. Welch RA, Bottoms SF. Reconsideration of head compression and intraventricular hemorrhage in the vertex very-low-birth-weight fetus. *Obstet Gynecol*. 1986 Jul;68(1):29-34. PubMed PMID: 3725256. Epub 1986/07/01. eng.
 152. Tejani N, Verma U, Hameed C, Chayen B. Method and route of delivery in the low birth weight vertex presentation correlated with early periventricular/intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 1987 Jan;69(1):1-4. PubMed PMID: 3796908. Epub 1987/01/01. eng.
 153. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982 and 1988. *N Engl J Med*. 1989 Dec 14;321(24):1642-7. PubMed PMID: 2639674. Epub 1989/12/14. eng.
 154. Barrett JM, Boehm FH, Vaughn WK. The effect of type of delivery on neonatal outcome in singleton infants of birth weight of 1,000 g or less. *JAMA*. 1983 Aug 5;250(5):625-9. PubMed PMID: 6864962. Epub 1983/08/05. eng.
 155. Kitchen W, Ford GW, Doyle LW, Rickards AL, Lissenden JV, Pepperell RJ, et al. Cesarean section or vaginal delivery at 24 to 28 weeks' gestation: comparison of survival and neonatal and two-year morbidity. *Obstet Gynecol*. 1985 Aug;66(2):149-57. PubMed PMID: 3160983. Epub 1985/08/01. eng.
 156. Penn ZJ, Steer PJ, Grant A. A multicentre randomised controlled trial comparing elective and selective caesarean section for the delivery of the preterm breech infant. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Jul;103(7):684-9. PubMed PMID: 8688396. Epub 1996/07/01. eng.
 157. Viegas OA, Ingemarsson I, Sim LP, Singh K, Cheng M, Ratnam SS, et al. Collaborative study on preterm breeches: vaginal delivery versus caesarean section. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1985 Sep;11(3):349-55. PubMed PMID: 4084103. Epub 1985/09/01. eng.
 158. Wallace RL, Schiffrin BS, Paul RH. The delivery route for very-low-birth-weight infants. A preliminary report of a randomized, prospective study. *J Reprod Med*. 1984 Oct;29(10):736-40. PubMed PMID: 6512783. Epub 1984/10/01. eng.
 159. Zlatnik FJ. The Iowa premature breech trial. *Am J Perinatol*. 1993 Jan;10(1):60-3. PubMed PMID: 8442804. Epub 1993/01/01. eng.
 160. Alfrevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD000078. PubMed PMID: 22696314. Epub 2012/06/15. eng.
 161. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):37-45. PubMed PMID: 17200269. Epub 2007/01/04. eng.
 162. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):285-92. PubMed PMID: 18676545. Epub 2008/08/05. eng.
 163. Malloy MH. Impact of cesarean section on intermediate and late preterm births: United States, 2000-2003. *Birth*. 2009 Mar;36(1):26-33. PubMed PMID: 19278380. Epub 2009/03/13. eng.

164. Muhuri PK, Maccorman MF, Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern Child Health J*. 2006 Jan;10(1):47-53. PubMed PMID: 16408252. Epub 2006/01/13. eng.
165. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):663-75. PubMed PMID: 15342837. Epub 2004/09/03. eng.
166. Boussicault G, Branger B, Savagner C, Roze JC. [Survival and neurologic outcomes after extremely preterm birth]. *Arch Pediatr*. 2012 Apr;19(4):381-90. PubMed PMID: 22425519. Epub 2012/03/20. Survie et devenir neurologique a l'age corrigé de 2 ans des enfants nes extremement prematurees. fre.
167. Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, Mercer BM, Thom EA, Roberts JM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 May;176(5):960-6. PubMed PMID: 9166152. Epub 1997/05/01. eng.
168. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusk A, Reichman B. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG*. 2004 Dec;111(12):1365-71. PubMed PMID: 15663120. Epub 2005/01/25. eng.
169. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):117 e1-8. PubMed PMID: 22840720. Pubmed Central PMCID: 3408612. Epub 2012/07/31. eng.
170. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;198(6):640 e1-7; discussion e1-4. PubMed PMID: 18313634. Epub 2008/03/04. eng.
171. Thorp JA, Jones PG, Clark RH, Knox E, Peabody JL. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Oct;185(4):859-62. PubMed PMID: 11641666. Epub 2001/10/20. eng.
172. Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181(4):997-1006. PubMed PMID: 10521768. Epub 1999/10/16. eng.
173. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Di Tommaso M, Scarselli G, et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec;23(12):1419-23. PubMed PMID: 20236026. Epub 2010/03/20. eng.
174. Deulofeut R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M, Rogido M. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):525-31. PubMed PMID: 15738019. Epub 2005/03/02. eng.
175. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):33-9. PubMed PMID: 12837865. Epub 2003/07/03. eng.
176. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996 May;150(5):491-7. PubMed PMID: 8620230. Epub 1996/05/01. eng.
177. Wadhawan R, Vohr BR, Fanaroff AA, Perritt RL, Duara S, Stoll BJ, et al. Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants

- who are born by cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug;189(2):501-6. PubMed PMID: 14520225. Epub 2003/10/02. eng.
178. Mattern D, Straube B, Hagen H. [Effect of mode of delivery on early morbidity and mortality of premature infants (< or = 34th week of pregnancy)]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1998 Jan-Feb;202(1):19-24. PubMed PMID: 9577918. Epub 1998/05/13. Der Einfluss des Entbindungsmodus auf Fruhmorbiditat und Mortalitat von Fruhgeborenen (< or = 34. SSW). ger.
179. Arpino C, Brescianini S, Ticconi C, Di Paolo A, D'Argenzio L, Piccione E, et al. Does cesarean section prevent mortality and cerebral ultrasound abnormalities in preterm newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Feb;20(2):151-9. PubMed PMID: 17437214. Epub 2007/04/18. eng.
180. Vimercati A, Scioscia M, Panella E, Nardelli C, Coluccia A, Camporeale C, et al. Perinatal risk factors and mode of delivery correlated to survival and psychomotor disability in extremely low birth weight infants. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;66(2):91-7. PubMed PMID: 18437028. Epub 2008/04/26. eng.
181. Ghi T, Maroni E, Arcangeli T, Alessandroni R, Stella M, Youssef A, et al. Mode of delivery in the preterm gestation and maternal and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;23(12):1424-8. PubMed PMID: 20230325. Epub 2010/03/17. eng.
182. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000 Oct;106(4):659-71. PubMed PMID: 11015506. Epub 2000/10/04. eng.
183. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2007 May 2;55(14):1-32. PubMed PMID: 17569269. Epub 2007/06/16. eng.
184. Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol.* 2006 Oct;30(5):296-304. PubMed PMID: 17011402. Epub 2006/10/03. eng.
185. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* 2006 Feb;30(1):34-43. PubMed PMID: 16549212. Epub 2006/03/22. eng.
186. Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Apr;131(2):154-7. PubMed PMID: 16797825. Epub 2006/06/27. eng.
187. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Mar;95(2):F95-8. PubMed PMID: 19948527. Epub 2009/12/02. eng.
188. Vimercati A, Scioscia M, Nardelli C, Panella E, Laforgia N, Decosmo L, et al. Are active labour and mode of delivery still a challenge for extremely low birth weight infants? Experience at a tertiary care hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Aug;145(2):154-7. PubMed PMID: 19464785. Epub 2009/05/26. eng.
189. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA.* 2011 Dec 7;306(21):2348-58. PubMed PMID: 22147379. Pubmed Central PMCID: 3565238. Epub 2011/12/08. eng.
190. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 (3):CD004454. PubMed PMID: 16856047. Epub 2006/07/21. eng.
191. Lee HC, Gould JB. Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):97-105. PubMed PMID: 16394046. Epub 2006/01/06. eng.

192. Jonas HA, Lumley JM. The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: Caesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997 Apr;11(2):181-99. PubMed PMID: 9131710. Epub 1997/04/01. eng.
193. Jonas HA, Khalid N, Schwartz SM. The relationship between Caesarean section and neonatal mortality in very-low-birthweight infants born in Washington State, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999 Apr;13(2):170-89. PubMed PMID: 10214608. Epub 1999/04/24. eng.
194. Demol S, Bashiri A, Furman B, Maymon E, Shoham-Vardi I, Mazor M. Breech presentation is a risk factor for intrapartum and neonatal death in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Nov;93(1):47-51. PubMed PMID: 11000503. Epub 2000/09/23. eng.
195. Term breech delivery in Sweden: mortality relative to fetal presentation and planned mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Jun;84(6):593-601. PubMed PMID: 15901273. Epub 2005/05/20. eng.
196. Westby Wold SH, Sommerfelt K, Reigstad H, Ronnestad A, Medbo S, Farstad T, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Sep;94(5):F363-7. PubMed PMID: 19439434. Epub 2009/05/15. eng.
197. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* Feb;206(2):150 e1-7. PubMed PMID: 21982023. Epub 2011/10/11. eng.
198. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Nov;83(3):F182-5. PubMed PMID: 11040165. Pubmed Central PMCID: 1721180. Epub 2000/10/21. eng.
199. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics.* 2012 Jan;129(1):124-31. PubMed PMID: 22184652. Epub 2011/12/21. eng.
200. Sami S, Baloch SN. Perinatal mortality rate in relation to gender. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004 Sep;14(9):545-8. PubMed PMID: 15353139. Epub 2004/09/09. eng.
201. Linhart Y, Bashiri A, Maymon E, Shoham-Vardi I, Furman B, Vardi H, et al. Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 May;90(1):43-9. PubMed PMID: 10767509. Epub 2000/04/18. eng.
202. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr;200(4):372 e1-6. PubMed PMID: 19217596. Epub 2009/02/17. eng.
203. Borralho P, Cunha F, Pinto M, da Silva AT, Meirinho M. [Perinatal morbidity and mortality related to gestational infection. The histological identification of chorioamnionitis and its incidence in the population studied]. *Acta Med Port.* 1996 Oct-Dec;9(10-12):319-23. PubMed PMID: 9254528. Epub 1996/10/01. Morbilidade e mortalidade perinatal relacionadas com a infeccao na gestacao. Identificacao histologica da corioamnionite e sua incidencia na populacao estudada. por.
204. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 1):708-13. PubMed PMID: 16150264. Epub 2005/09/10. eng.

205. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1995 Apr;85(4):553-7. PubMed PMID: 7898832. Epub 1995/04/01. eng.
206. Pharoah P. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol.* 2002 Jun;7(3):223-30. PubMed PMID: 12234746. Epub 2002/09/18. eng.
207. Allen MC, Donohue PK. Neuromaturation of multiples. *Semin Neonatol.* 2002 Jun;7(3):211-21. PubMed PMID: 12234745. Epub 2002/09/18. eng.
208. Antoniuk S, da Silva RV. [Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants]. *Rev Neurol.* 2000 Aug 1-15;31(3):238-43. PubMed PMID: 10996925. Epub 2000/09/21. Hemorragia periventricular e intraventricular de recién nacidos prematuros. spa.
209. Zanardo V, Vedovato S, Suppiej A, Trevisanuto D, Migliore M, Di Venosa B, et al. Histological inflammatory responses in the placenta and early neonatal brain injury. *Pediatr Dev Pathol.* 2008 Sep-Oct;11(5):350-4. PubMed PMID: 18275252. Epub 2008/02/16. eng.
210. Vogtmann C KR, Gmyrek D. Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants - towards quality assurance between neonatal units. *Dtsch Arztebl Int* 2012. 2012;109(109(31-32)):527-33.
211. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol.* 2008 Jul;112(1):21-8. PubMed PMID: 18591303. Epub 2008/07/02. eng.
212. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 1998 May;91(5 Pt 1):725-9. PubMed PMID: 9572219. Epub 1998/05/08. eng.
213. DiSalvo D. The correlation between placental pathology and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res.* 1998 Jan;43(1):15-9. PubMed PMID: 9432107. Epub 1998/02/12. eng.
214. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2006 Mar;59(3):478-83. PubMed PMID: 16492993. Epub 2006/02/24. eng.
215. Stanimirovic D, Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol.* 2000 Jan;10(1):113-26. PubMed PMID: 10668901. Epub 2000/02/11. eng.
216. Henderson L, Russell L, Robertson CM, Liang Y, Chen Y, Abdalla A, et al. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr.* 2011 Mar;158(3):397-402. PubMed PMID: 20961565. Epub 2010/10/22. eng.
217. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol.* 2000 Aug;96(2):172-7. PubMed PMID: 10908758. Epub 2000/07/26. eng.
218. Leviton A, Dammann O, Allred EN, Kuban K, Pagano M, Van Marter L, et al. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):1007-17. PubMed PMID: 10521769. Epub 1999/10/16. eng.
219. Spinillo A, Ometto A, Bottino R, Piazzzi G, Iasci A, Rondini G. Antenatal risk factors for germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 May;60(1):13-9. PubMed PMID: 7635224. Epub 1995/05/01. eng.
220. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010

- Mar;25(3):418-24. PubMed PMID: 20191041. Pubmed Central PMCID: 2826744. Epub 2010/03/02. eng.
221. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Jan;97(1):11-25. PubMed PMID: 2137711. Epub 1990/01/01. eng.
222. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr.* 1995 Feb;126(2):272-9. PubMed PMID: 7844678. Epub 1995/02/01. eng.
223. Berry LM, Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Padbury JF, Ervin MG. Preterm newborn lamb renal and cardiovascular responses after fetal or maternal antenatal betamethasone. *Am J Physiol.* 1997 Jun;272(6 Pt 2):R1972-9. PubMed PMID: 9227616. Epub 1997/06/01. eng.
224. Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB, Pettigrew KD, Patlak CS. Antenatal steroids decrease blood-brain barrier permeability in the ovine fetus. *Am J Physiol.* 1999 Feb;276(2 Pt 2):R283-9. PubMed PMID: 9950903. Epub 1999/02/10. eng.
225. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):733-9 e1. PubMed PMID: 20955846. Epub 2010/10/20. eng.
226. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jan;90(1):F53-9. PubMed PMID: 15613577. Pubmed Central PMCID: 1721818. Epub 2004/12/23. eng.
227. Salafia CM, Minior VK, Rosenkrantz TS, Pezzullo JC, Popek EJ, Cusick W, et al. Maternal, placental, and neonatal associations with early germinal matrix/intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 1995 Nov;12(6):429-36. PubMed PMID: 8579656. Epub 1995/11/01. eng.
228. Kimberlin DF, Hauth JC, Owen J, Bottoms SF, Iams JD, Mercer BM, et al. Indicated versus spontaneous preterm delivery: An evaluation of neonatal morbidity among infants weighing \leq 1000 grams at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 1):683-9. PubMed PMID: 10076148. Epub 1999/03/17. eng.
229. Gould SJ, Howard S. An immunohistochemical study of the germinal layer in the late gestation human fetal brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1987 Nov-Dec;13(6):421-37. PubMed PMID: 3447071. Epub 1987/11/01. eng.
230. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983 Jul 28;309(4):204-9. PubMed PMID: 6866033. Epub 1983/07/28. eng.
231. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Aug;105(8):865-71. PubMed PMID: 9746379. Epub 1998/09/24. eng.
232. Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr.* 2004 Aug;163(8):435-42. PubMed PMID: 15179510. Epub 2004/06/05. eng.
233. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guillely N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 May;84(3):F151-6. PubMed PMID: 11320039. Pubmed Central PMCID: 1721251. Epub 2001/04/26. eng.
234. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics.* 1996 Jun;97(6 Pt 1):822-7. PubMed PMID: 8657521. Epub 1996/06/01. eng.
235. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol.* 1996 Dec;38(12):1061-7. PubMed PMID: 8973291. Epub 1996/12/01. eng.

236. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999 Oct 14;341(16):1190-6. PubMed PMID: 10519896. Epub 1999/10/16. eng.
237. Mallard C, Welin AK, Peebles D, Hagberg H, Kjellmer I. White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep. *Neurochem Res*. 2003 Feb;28(2):215-23. PubMed PMID: 12608695. Epub 2003/03/01. eng.
238. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:124-7. PubMed PMID: 12763129. Epub 2003/05/24. eng.
239. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1699-700. PubMed PMID: 11728550. Epub 2001/12/01. eng.
240. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):101-4. PubMed PMID: 11148520. Epub 2001/01/10. eng.
241. Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev*. 1996 Jan 5;44(1):1-16. PubMed PMID: 8821891. Epub 1996/01/05. eng.
242. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, Wojdyla D, Faundes A, et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ*. 2007 Nov 17;335(7628):1025. PubMed PMID: 17977819. Pubmed Central PMCID: 2078636. Epub 2007/11/06. eng.
243. DOH. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office Department of Health, Department of Health and Social Services NI In: Rubery E, Bourdillon P, HibbardB editor (s). 1996.
244. Petitti DB. Maternal mortality and morbidity in cesarean section. *Clin Obstet Gynecol*. 1985 Dec;28(4):763-9. PubMed PMID: 4075629. Epub 1985/12/01. eng.
245. Yang Q, Wen SW, Oppenheimer L, Chen XK, Black D, Gao J, et al. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG*. 2007 May;114(5):609-13. PubMed PMID: 17355267. Epub 2007/03/16. eng.
246. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr*. 2004 Jun;144(6):815-20. PubMed PMID: 15192633. Epub 2004/06/12. eng.
247. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):788-801. PubMed PMID: 18381544. Epub 2008/04/03. eng.
248. Lumley J, Lester A, Renou P, Wood C. A failed RCT to determine the best method of delivery for very low birth weight infants. *Control Clin Trials*. 1985 Jun;6(2):120-7. PubMed PMID: 4006485. Epub 1985/06/01. eng.

Eidesstattliche Versicherung

Dette, Julia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss des vaginalen Geburtsversuchs auf die Kurzzeitmortalität und neurologische Kurzzeitmorbidity von Frühgeborenen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.4.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand